

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/018315

International filing date: 08 December 2004 (08.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-409456
Filing date: 08 December 2003 (08.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 04 February 2005 (04.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

10.12.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 2 月 8 日
Date of Application:

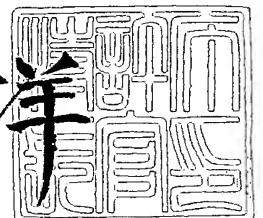
出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 4 0 9 4 5 6
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 4 0 9 4 5 6]

出 願 人 オムロン株式会社
Applicant(s):

2 0 0 5 年 1 月 2 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



【書類名】 特許願
【整理番号】 03P00529
【提出日】 平成15年12月 8日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 G01N 21/17
G01N 33/50
G01N 35/02

【発明者】
【住所又は居所】 京都府京都市下京区塩小路通堀川東入南不動堂町 8 0 1 番地 オムロン株式会社内
【氏名】 松下 智彦

【発明者】
【住所又は居所】 京都府京都市下京区塩小路通堀川東入南不動堂町 8 0 1 番地 オムロン株式会社内
【氏名】 西川 武男

【発明者】
【住所又は居所】 京都府京都市下京区塩小路通堀川東入南不動堂町 8 0 1 番地 オムロン株式会社内
【氏名】 津田 裕子

【発明者】
【住所又は居所】 大阪府茨木市北春日丘四丁目 9 番 1 号
【氏名】 乗岡 茂巳

【発明者】
【住所又は居所】 大阪府吹田市藤白台 1 - 1 - D 3 0 - 1 0 5 千里藤白台リッツハウス D 3 0
【氏名】 和沢 鉄一

【発明者】
【住所又は居所】 京都府相楽郡木津町兜台 7 丁目 1 3 - 1 5
【氏名】 青山 茂

【特許出願人】
【識別番号】 000002945
【住所又は居所】 京都府京都市下京区塩小路通堀川東入南不動堂町 8 0 1 番地
【氏名又は名称】 オムロン株式会社

【代理人】
【識別番号】 100094019
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区谷町 1 丁目 3 番 5 号 オグラ天満橋ビル
【弁理士】
【氏名又は名称】 中野 雅房
【電話番号】 (06)6910-0034

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 038508
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 9800457

【書類名】特許請求の範囲**【請求項 1】**

光源部と、

複数本のコアを有し、前記光源部からの光を反射を繰り返しながらコア内を導波する導波路部と、

前記導波路部のコアを導波してきた光を受光する光検出部と、

前記コアの長さ方向に沿って複数配列され、測定対象の検知状態と非検知状態とに切替可能となったスイッチング素子を有するスイッチング部と、

前記スイッチング部を介して前記導波路部と対向する位置に定められた測定対象配置エリアと、

を備えた光分析デバイス。

【請求項 2】

前記測定対象配置エリアに位置する検査基板を備え、

前記検査基板は被検体が流れる複数の流路を有し、各流路には受容体が固定されており、

前記検査基板から見て、前記流路と前記コアの交差領域は、前記コアと前記スイッチング素子との重複部分と重なり合っていることを特徴とする、請求項 1 に記載の光分析デバイス。

【請求項 3】

同一流路内には同一の受容体が固定され、各流路内には互いに異なる受容体が固定されていることを特徴とする、請求項 2 に記載の光分析デバイス。

【請求項 4】

前記流路内には金属薄膜が形成され、当該金属薄膜の上に受容体が固定されていることを特徴とする、請求項 2 に記載の光分析デバイス。

【請求項 5】

前記測定対象配置エリアに互いに異なる複数の測定対象物を 2 次元状に配列させ、

前記各測定対象物は、前記コアと前記スイッチング素子との各重複部分の真上に配置されていることを特徴とする、請求項 1 に記載の光分析デバイス。

【請求項 6】

前記測定対象物配置エリアには金属薄膜が形成され、当該金属薄膜の上に測定対象物が固定されていることを特徴とする、請求項 5 に記載の光分析デバイス。

【請求項 7】

前記スイッチング部は、前記スイッチング素子が前記コアに接触するようにして配置され、非検知状態では前記コア内を導波する光が前記スイッチング素子で反射され、検知状態では前記コア内を導波する光が前記スイッチング素子を透過することを特徴とする、請求項 1 に記載の光分析デバイス。

【請求項 8】

前記スイッチング部は液晶の屈折率異方性を利用した液晶デバイスによって構成され、各スイッチング素子について、導波光を全反射させるかもしくは透過させるかを選択可能となっていることを特徴とする、請求項 7 に記載の光分析デバイス。

【請求項 9】

請求項 1～8 に記載の光分析デバイスと、当該光分析デバイスの出力に基づいて検査対象物の種類や量、特性等を解析するための手段とを備えた光分析装置。

【請求項 10】

請求項 4 又は 6 に記載の光分析デバイスと、表面プラズモン共鳴現象を利用して当該光分析デバイスの出力に基づき検査対象物の種類、量又は特性を解析するための手段とを備えた表面プラズモン共鳴分析装置。

【請求項 11】

請求項 1～8 に記載の光分析デバイスを用いたバイオチップ。

【請求項 12】

請求項 1 に記載した光分析デバイスを利用して光の変化を検出するための光検出方法であって、

前記測定対象配置エリアにおける測定箇所に対応するコアに沿って配列されたスイッチング素子のうち、測定対象配置エリアの前記測定箇所に対応するスイッチング素子のみを検知状態に切り換え、

前記光源部から出射されて前記コア内を導波し、検知状態にあるスイッチング素子を通して前記測定箇所に変調された光を前記検出部で検知することを特徴とする光検出方法。

【請求項 1 3】

請求項 1 2 に記載の光検出方法を用いて、測定対象物の種類、量又は特性を評価する測定対象物の分析方法。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 光分析装置及び光分析デバイス

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、表面プラズモン共鳴を利用した光分析デバイスと当該デバイスを用いた光分析装置等の技術に関するものである。

【背景技術】

【0 0 0 2】

(従来例 1)

遺伝子やタンパク質を解析するための現状の分析装置について、以下に説明する。

【0 0 0 3】

遺伝子等を解析するための一般的な分析装置としては、特許文献 1 に開示されたものが知られている。この分析装置を図 1 に示す。この分析装置は、マイクロアレイチップ 1 の上に互いに異なる既知の cDNA がドット状に塗布されており、ここに異なる蛍光色素で標識された DNA をマイクロアレイチップ 1 に滴下して cDNA と DNA をハイブリダイズさせて結合物 2 とする。

【0 0 0 4】

ついで、励起光源 3 から出射された励起光 4 をコリメータレンズ 5 及び集光レンズ 6 で絞ってマイクロアレイチップ 1 に配列された結合物 2 に照射する。結合物 2 で励起された蛍光は、偏光ビームスプリッタ 7 で反射されてフォトマルチプライヤ 8 で受光される。一方、上記マイクロアレイチップ 1 は、ステージ 9 の上に載置されており、ステップモータ 10、11 を駆動してステージ 9 を移動させることによって各結合物 2 を順次スキャンできるようにしている。こうして DNA がどの結合物 2 にハイブリダイズされたかを求めることで、DNA を特定する。

【0 0 0 5】

しかし、この分析装置は蛍光検出型となっているので、蛍光分子に起因する検出誤差や、蛍光分子に伴う DNA、プロテイン等の生体分子の失活などの問題がある。また、この分析装置では、蛍光検出用の光学系が大型化、高価格化し、さらに、スキャン用の駆動部も大きくなるので、その結果装置全体が大型かつ高価となる。また、励起光 4 のスキャンに時間が掛かるので、高いスループットを実現することも困難であった。

【0 0 0 6】

(従来例 2)

図 2 は従来の別な分析装置であって、特許文献 2 に記載されたものである。この分析装置にあっては、プリズム 21 の表面に形成された金属薄膜 22 の上に複数種類の抗体等を固定しておき、そこに被測定物質 25 を導入する。そして、光源 23 から格子状に出射された光を p 偏向の平行光としてプリズム 21 の一方から入射させる。金属薄膜 22 で反射された光は、表面プラズモン共鳴現象による吸収を含んでおり、この反射光の 2 次元の受光光量を CCD カメラ 24 で撮影される。

【0 0 0 7】

また、このような装置では、実際の計測面 26 が CCD カメラ 24 ではその画像 27 が歪んでアスペクト比（縦横比）が変化するので、画像のアスペクト比を補正して補正された画像 28 を生成した後、画像処理を行って被測定物質 25 の分析を行う。

【0 0 0 8】

このような表面プラズモン共鳴現象を用いた分析装置では、蛍光分子に起因するエラー発生がないという利点がある。しかし、共鳴条件の変化が小さい場合には、高精度な光学系が必要となり、従来のバルク素子を使用した光学系では、装置が大型で高価になってしまう問題があった。また、画像処理を施す必要があるので、装置が大型となり、分析時間がかかるなどの問題もあった。

【0 0 0 9】

(従来例 3)

図3は従来の別な表面プラズモン共鳴現象を利用した分析装置であって、クラッド31内に複数本のコア32を形成された光導波路33を用いたものである。各コア32の上にはそれぞれのコア32と接触するようにして金属薄膜34が設けられている。そして、各金属薄膜34の上に異なる抗体を固定しておき、そこに被測定物質を供給し、各コア32にp偏光光を導入し、コア32から出射される光のスペクトルを計測し、表面プラズモン共鳴を利用して被測定物質を検査する。

【0010】

この分析装置は、プリズムに代えて光導波路を用いているので、当該表面プラズモン共鳴分析装置に用いられている光学系の小型化を測ることができる。しかし、この装置では、一度に行える検査数がコア32の本数と等しく、十分なハイスループットを実現することができない。

【0011】

【特許文献1】特開2000-131237号公報

【特許文献2】特開2001-255267号公報

【特許文献3】特開2002-162346号公報

【0012】

近年においては、個人の遺伝子やタンパク質を検査することにより、各人の健康状態の把握、病気の早期発見、さらにはテーラーメイド医療などが徐々に可能となってきている。しかし、これらの検査における遺伝子やタンパク質の解析には、大型で高価な装置、例えば表面プラズモン共鳴法を利用した分析装置を使用する必要があるため、その検査や解析は現状では主に研究機関で行われており、また、装置の普及台数も限られており、幅広い普及には至っていない。従って、将来的には、このような分析装置のさらなる普及が望まれているが、コンシューマレベルで使用されるためには、小型で安価な分析装置が求められている。望ましくは、個人が持ち運びのできるような手の平サイズや携帯可能なサイズのものが望まれる。また、病院や公的機関などで用いられる装置では、大量のサンプルを一度に検査できる、スループットの高いものが必要とされる。

【0013】

しかし、上記のような従来例1～3においては、いずれも大型の装置となり、価格も非常に高価であり、スループットもまだ満足のゆくものではなかった。さらには、遺伝子やタンパク質等の結合力や相互作用、平衡定数などを高い精度で測定することもできなかった。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明は上記のような技術的課題に鑑みてなされたものであり、その目的とするところは、小型化とローコスト化が可能であり、多チャンネル化によりスループットを大幅に向上させることができる光分析デバイスや光分析装置を提供することにある。また、遺伝子やタンパク質等の結合力や相互作用、平衡定数などを高い精度で測定することができる光分析デバイスや光分析装置を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明の光分析デバイスは、光源部と、複数本のコアを有し、前記光源部からの光を反射を繰り返しながらコア内を導波する導波路部と、前記導波路部のコアを導波してきた光を受光する光検出部と、前記コアの長さ方向に沿って複数配列され、測定対象の検知状態と非検知状態とに切替可能となったスイッチング素子を有するスイッチング部と、前記スイッチング部を介して前記導波路部と対向する位置に定められた測定対象配置エリアとを備えたことを特徴としている。ここでスイッチング素子は、各コア毎に独立していてもよく、複数のコア間に跨っていても差し支えない。

【0016】

上記のような光分析デバイスによれば、前記測定対象配置エリアにおける測定箇所に対

応するコアに沿って配列されたスイッチング素子のうち、測定対象配置エリアの前記測定箇所に対応するスイッチング素子のみを検知状態に切り換え、前記光源部から出射されて前記コア内を導波し、検知状態にあるスイッチング素子を通して前記測定箇所に変調された光を前記検出部で検知することにより、前記測定箇所における光強度の変化や蛍光色を検出することができる。そして、光強度の変化や蛍光色を検出することにより、前記測定箇所に置かれた測定対象物の種類や量を計測することができ、また、測定対象物の分子間相互作用や結合力、平衡定数等の特性を評価することができる。特に、測定対象物として遺伝子やタンパク質等を用いれば、バイオチップとして使用することができる。また、この光分析デバイスは、表面プラズモン共鳴現象を利用して当該光分析デバイスの出力に基づき検査対象物の種類、量又は特性（物理的特性、化学的特性、生物学的特性など）を解析するための手段（例えば、解析ソフトやコンピュータシステム）と共に表面プラズモン共鳴分析装置を構成することができる。

【0017】

本発明の光分析デバイスにおいては、光を導波するために導波路部（光導波路）を用いているので、空間に光を出射させるものに比較して高感度化することができ、計測精度を向上させることができる。また、スイッチング素子によって構成されたスイッチング部を用いているので、測定対象配置エリアの測定箇所を多チャンネル化すると共に機械的な走査方式に比べて高速切り換えを可能にでき、多種類の測定対象物を短時間で計測することができ、スループットが大幅に向上する。さらに、導波路部やスイッチング部を用いることで光分析デバイスを小型化することができ、量産化によりコストも安価にすることができる。

【0018】

本発明の光分析デバイスのある実施態様においては、前記測定対象配置エリアに位置する検査基板を備え、前記検査基板は被検体が流れる複数の流路を有し、各流路には受容体が固定されており、前記検査基板から見て、前記流路と前記コアの交差領域は、前記コアと前記スイッチング素子との重複部分と重なり合っている。このような実施態様においては、受容体が固定された流路に被検体を流しながら、流路に沿った光強度の変化やその時間変化を観察することにより受容体と被検体に含まれるリガンドとの結合力や分子間相互作用、平衡定数を計測することができる。

【0019】

さらに、この実施態様は複数の流路を備えているので、同一流路内には同一の受容体が固定され、各流路内には互いに異なる受容体が固定されている場合には、被検体と複数種類の受容体との結合力や分子間相互作用、平衡定数を一括して計測することができ、スループットが向上する。なお、各流路内には同じ受容体を固定している場合には、各流路に異なる被検体を流すことにより、複数の被検体を一度に検査することができ、スループットを向上させることができる。

【0020】

さらに、この実施態様では、前記流路内には金属薄膜を形成し、当該金属薄膜の上に受容体を固定しておけば、表面プラズモン共鳴を利用した測定を行うことができ、蛍光検出の場合のような、蛍光分子に起因する検出誤差や、蛍光分子に伴う生体分子の失活などの問題を避けることができる。

【0021】

本発明の光分析デバイスの別な実施態様においては、前記測定対象配置エリアに互いに異なる複数の測定対象物を2次元状に配列させ、前記各測定対象物は、前記コアと前記スイッチング素子との各重複部分の真上に配置されている。このような実施態様においては、2次元状に配列された複数の測定対象物を高速で計測することができるので、計測作業時のスループットが非常に高くなる。

【0022】

この別な実施態様においては、前記測定対象物配置エリアには金属薄膜を形成し、当該金属薄膜の上に測定対象物を固定しておけば、表面プラズモン共鳴を利用した測定を行う

ことができ、蛍光検出の場合のような、蛍光分子に起因する検出誤差や、蛍光分子に伴う生体分子の失活などの問題を避けることができる。

【0023】

本発明の光分析デバイスのさらに別な実施態様における前記スイッチング部は、前記スイッチング素子が前記コアに接触するようにして配置され、非検知状態では前記コア内を導波する光が前記スイッチング素子で反射され、検知状態では前記コア内を導波する光が前記スイッチング素子を透過するものである。よって、スイッチング素子を透過状態にすることで、コアを導波されていた光を測定対象物に導びいて変調を受けた光をコアに戻すことができ、スイッチング素子を反射状態にすることで光がその測定対象物で影響を受けないようにできる。

【0024】

このスイッチング部として、液晶の屈折率異方性を利用した液晶デバイスを用いれば、スイッチング速度を高速化できると共に、スイッチング部のコストを安価にすることができる。

【0025】

なお、この発明の以上説明した構成要素は、可能な限り任意に組み合わせることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

以下、本発明の実施例を図面に従って詳細に説明する。

【実施例1】

【0027】

図4～図7は本発明の実施例1を示す。図4は表面プラズモン共鳴現象を利用した本発明の表面プラズモン共鳴分析装置を構成する光分析デバイス41の構造を示す斜視図であり、図5は当該光分析デバイス41の平面図である。また、図6は長さ方向に沿った（すなわち、コアの長さ方向に沿った）断面を示す断面図、図7は幅方向に沿った（すなわち、流路の長さ方向に沿った）断面を示す断面図である。この光分析デバイス41は、光源部42、導波路部43、スイッチング部44、検査基板45、および検出部46からなる。

【0028】

光源部42は、発光ダイオード（LED）やランプ等の複数の発光素子47によって構成されている。光源部42は、複数の個々の発光素子47で構成されていてもよく、LEDアレイが用いられていてもよい。検出部46は、フォトダイオードやフォトトランジスタ等の複数の受光素子49によって構成されている。検出部46も、複数の個々の受光素子49によって構成されていてもよく、受光素子アレイが用いられていてもよい。

【0029】

導波路部43は、高屈折率の透明樹脂又はガラスからなる板状のクラッド50に複数本の直線状をした溝を設け、その溝内にクラッド50よりも屈折率の大きな透明樹脂を埋め込んで複数本のコア51を互いに平行に形成したものである。また、各コア51は、同一断面形状及び同一断面積となっている。光源部42と検出部46は、各発光素子47と各受光素子49が各コア51の端面に対向するようにして、導波路部43の両端部に対向配置されている。

【0030】

パネル状をしたスイッチング部44は、2次元状又は格子状に配列された複数のスイッチング窓52を有しており、電気信号により各スイッチング窓52を独立して透過状態又は非透過状態に切替えることができる。図5に示すように、スイッチング部44は、導波路部43の上面に積層一体化されており、各列のスイッチング窓52は、導波路部43の各コア51の真上に配置されている。また、任意のコア51の上に並んでいる一列のスイッチング窓52は、一定ピッチで配列されている。

【0031】

スイッチング部 44 としては、例えば液晶の屈折率異方性を利用し、オン時とオフ時で液晶層の屈折率が変化し、透過状態における液晶層の屈折率がコア 51 の屈折率にほぼ等しくなるような液晶シャッター等の液晶デバイスを用いることができる。図 8 はこのようなスイッチング部 44 の一部を示す概略断面図である。このスイッチング部 44 は、外側基板 53 と内側基板 54 との間に液晶層 55 を封止したものであって、外側基板 53 の内面には透明電極 56 が設けられ、内側基板 54 の内面には透明な開口電極 57 とブラックマトリクス領域 58 が形成されている。各開口電極 57 はブラックマトリクス領域 58 によって格子状に区切られており、各開口電極 57 の部分がスイッチング窓 52 となっている。各開口電極 57 と透明電極 56 との間に印加される電圧は、ブラックマトリクス領域 58 に設けられている TFT 等のスイッチング素子を制御することによってオン、オフできるようになっている。ブラックマトリクス領域 58 は、光を通さない黒色塗料を塗布された領域であって、スイッチング素子のほか、スイッチング素子につながる配線パターン等も設けられている。

【0032】

スイッチング部 44 を構成する内側基板 54、開口電極 57、透明電極 56、外側基板 53 は、導波路部 43 のコア 51 とほぼ等しい屈折率を有する材料によって構成されることが望ましい。液晶層 55 は電圧印加によって屈折率が変化するものであり、透明電極 56 と開口電極 57 の間に電圧を印可していない場合には、液晶層 55 の屈折率はコア 51 の屈折率よりも小さく、電圧を印可すると、液晶層 55 の屈折率はコア 51 の屈折率とほぼ等しくなる（この逆となってもよい。）。従って、スイッチング窓 52 がオフになっていて透明電極 56 と開口電極 57 の間に電圧が印加されていない場合には、コア 51 内を伝搬する光がスイッチング窓 52 に入射すると、その光はスイッチング窓 52 で全反射されるが、スイッチング窓 52 がオンになっていて透明電極 56 と開口電極 57 の間に電圧印加されている場合には、コア 51 内を伝搬する光がスイッチング窓 52 に入射すると、その光はスイッチング窓 52 を透過する。

【0033】

図 9 は検査基板 45 の断面図である。検査基板 45 は、ガラス薄板又は透明樹脂基板等からなる支持板 59 の上面に複数本の平行な溝状の流路 60 を凹設し、支持板 59 全体もしくは各流路 60 内の全体に Au 薄膜等の金属薄膜 61 を形成したものである。ガラス薄板からなる支持板 59 の上面をエッチングすることによって流路 60 を形成してもよく、透明樹脂基板からなる支持板 59 を樹脂成形する際に流路 60 を成形しておいてもよい。この支持板 59 の屈折率は、コア 51 の屈折率と等しいことが望ましい。支持板 59 の流路 60 に金属薄膜 61 を成膜した後、支持板 59 の底面をエッチングや研磨により薄くすることにより、金属薄膜 61 の底面を検査基板 45 の底面に露出させておいてもよい。各流路 60 内において金属薄膜 61 の上には、目的に応じた互いに異なる種類の受容体 62 とフィルタリング用の受容体 63 が固定されている。検査基板 45 は、マッチングオイルを介してスイッチング部 44 の上に着脱可能に貼り付けられており、真上から見た状態では流路 60 の長さ方向がコア 51 の長さ方向と直交するように配置されている（直交に限らないが、直交していることが望ましい。）。なお、流路 60 の上面は、カバーガラス等のカバー部材 64 で覆っておくことが望ましい。

【0034】

図 10 は流路 60 内に固定されている受容体 62、63 を示す概略図である。流路 60 内の上流側端部で、かつ、スイッチング部 44 のスイッチング窓 52 の外側の領域には、特定のリガンド（以下、特異性のリガンドという。）以外のリガンド（以下、非特異性のリガンドという。）と結合するフィルタリング用の受容体（non specific filtering protein）63 が固定されており、その下流側の各スイッチング窓 52 と対向する領域にわたって特異性のリガンドと結合する受容体（probe protein）62 が固定されている。

【0035】

図 11 は本発明の表面プラズモン共鳴分析装置を構成する演算処理部 65 の構成を示すブロック図である。この演算処理部 65 は、マイクロコンピュータや IC 等を使用して構

成することによって小型化が図られている。演算処理部 65 は、光源部駆動回路 66、スイッチング部制御回路 67、受信回路 68、アナログ／デジタル（以下、A／D と記す。）変換回路 69、解析部 70、主制御部 71、記憶手段 72、入力部インターフェイス 73、出力部インターフェイス 74 からなる。光源部駆動回路 66 は、光源部 42 の各発光素子 47 が一定のパワーで発光するように制御している。スイッチング部制御回路 67 は、主制御部 71 からの指令に基づき、スイッチング部 44 の各スイッチング窓 52 を所定の順序で順次オン制御する。受信回路 68 は、検出部 46 の各受光素子 49 から出力されたアナログ信号を受信し、A／D 変換回路 69 は、このアナログ信号をデジタル信号に変換して解析部 70 へ伝える。主制御部 71 は、マイクロコンピュータ等によって構成されており、各部を統合的に制御する。記憶手段 72 は、ハードディスク等の書換え可能な記憶媒体を備えており、被検体の種類やシグナル強度曲線等を解析するための解析用ソフトウェア等が格納されている。入力部インターフェイス 73 には、キーボード 75 やマウス 76 等の入力用機器や通信回線が接続され、入力用機器から入力された分析用のデータは入力部インターフェイス 73 から主制御部 71 へ送られ、記憶手段 72 に保存される。解析部 70 は、受信回路 68 及び A／D 変換回路 69 を介して検出部 46 から受け取ったデータに基づき、被検体のシグナル強度曲線や被検体に含まれる特異性のリガンドの種類や量などを算出する。出力部インターフェイス 74 には、モニター 77 やプリンタ 78 等の出力用機器が接続され、解析部 70 で算出されたシグナル強度曲線等の計測結果は、出力部インターフェイス 74 を通じてモニター 77 の画面に表示され、あるいは、プリンタ 78 から出力される。

【0036】

次に、実際に被検体の分析を行う工程を説明する。まず、目的に応じた複数種類の受容体 62 とフィルタリング用の受容体 63 を各流路 60 に固定した検査基板 45 を用意し、この検査基板 45 の下面にマッティングオイルを塗布し、スイッチング部 44 の上に位置合せして貼り付ける。この状態を上方から見ると、図 5 に示すように、スイッチング部 44 の各スイッチング窓 52 はいずれも、各コア 51 と各流路 60 の交差領域に位置しており、当該交差領域とスイッチング窓 52 とは 1 対 1 に対応している。図 6 に示すように、光源部 42 の各発光素子 47 から出射された光 48 は、それぞれ対応するコア 51 内に端面から入射し、コア 51 の界面で全反射を繰り返しながらコア 51 内を伝搬し、コア 51 の他端から出射され、検出部 46 の各受光素子 49 で受光される。ただし、コア 51 内を伝搬する光は、実際には図 6 に示すのとは異なり、1 つのスイッチング窓 52 で複数回全反射されている場合もある。

【0037】

図 12 に示すように、検査基板 45 の各流路 60 の一方から被検体 79 を供給すると、被検体 79 は流路 60 内を上流側から下流側に向けて流れる。流路 60 の上流側には、フィルタリング用の受容体 63 が固定されているので、流路 60 に供給された被検体 79 に含まれる非特異性のリガンド 80（不純物）は、フィルタリング用の受容体 63 と結合して被検体 79 から除かれる。受容体 62 の固定位置には、非特異性のリガンド 80 がほぼ除去された被検体 79 が供給され、特異性のリガンド 81 が受容体 62 に達すると、特異性のリガンド 81 は、受容体 62 と結合する。

【0038】

あるスイッチング窓 52 がオフになっている場合には、図 13 に示すように、コア 51 を伝搬する光は、そのスイッチング窓 52 では、コア 51 の界面で全反射するので、コア 51 を伝搬する信号は受容体 62 の状態に影響を受けることがなく、コア 51 内を伝搬する光の強度は変化しない。

【0039】

これに対し、あるスイッチング窓 52 がオンになっている場合には、図 14 及び図 15 に示すように、コア 51 を伝搬する光は、そのスイッチング窓 52 を透過し、検査基板 45 の金属薄膜 61 で反射され、金属薄膜 61 で反射された光は表面プラズモン共鳴現象の影響を受け、検出部 46 で検出される光の強度が変化する（以下、この光の強度の変化量

をシグナル強度という。) 。しかし、図 14 のように受容体 62 に特異性のリガンド 81 が結合していない場合には、表面プラズモン共鳴現象によるシグナル強度の変化は小さい。これに対し、図 15 のように受容体 62 に特異性のリガンド 81 が結合している場合には、表面プラズモン共鳴現象によるシグナル強度の変化が大きくなる。特に、オンになっている 52 を通して金属薄膜 61 で光 48 が複数回反射するので、光 48 が増幅されて大きな変化を検出することができる。もしくは、エリア内での結合の有無のバラツキを平均化することができ、安定した検出が可能になる。

【0040】

従って、流路 60 に沿ったスイッチング窓 52 を順次オンにしてゆけば、各流路 60 において、流路に沿った方向におけるシグナル強度の変化を検出することができる。流路 60 に沿った方向でスイッチング窓 52 を順次オンにする典型的なパターンとしては、図 16 に示すようなパターンと、図 17 に示すようなパターンとがある。

【0041】

平行に並んだ m 本のコア 51 に $M=1, 2, 3, \dots, m$ と番号を付け、これと直交するようにして並んだ n 本の流路 60 に $N=1, 2, 3, \dots, n$ と番号を付け、番号 M のコア 51 と番号 N の流路 60 の交点に位置するスイッチング窓 52 を (M, N) で表わすものとする(図 5 参照)。図 16 に示す方式は、流路 60 と平行な方向に並んだ $M=1 \sim m$ のスイッチング窓 52 を同時にオン、オフ制御すると共に、オンにするスイッチング窓 52 の列 N を順次コア 51 の長さ方向へ切替えていくようにしたものである。この方法によれば、各流路 60 におけるシグナル強度を各受光素子 49 で検知して計測データを検出部 46 から受信回路 68 へパラレルデータとして送信することができる。

【0042】

図 17 に示す方式は、スイッチング窓 52 を 1 つずつオンにして各スイッチング窓 52 のオン位置を走査させるようにしたものである。この方法によれば、各流路 60 におけるシグナル強度を各受光素子 49 で検知して計測データを検出部 46 から受信回路 68 へシリアルデータとして送信することができる。

【0043】

図 18 は、上記のようにしてある流路 60 に沿ってシグナル強度の変化を計測した結果を表した図である。図 12 に示すように、被検体 79 の注入位置の近傍にはフィルタリング用の受容体 63 が固定されていて非特異性のリガンド 80 はここで捕捉されるので、図 18 では、被検体 79 の注入位置の近傍には非特異性のリガンド 80 によるシグナル強度のピークが現われる(実際には、ここにはスイッチング窓 52 が無いので、このシグナル強度は観測されない。)。非特異性のリガンド 80 はここで捕捉されるので、受容体 62 の固定されている領域まで達しにくく、受容体 62 の領域におけるシグナル強度に非特異性のリガンド 80 によるシグナル強度が重畳しにくくなる。よって、非特異性のリガンド 80 によるシグナル強度と特異性のリガンド 81 によるシグナル強度とを分離することができ、特異性のリガンド 81 の誤検出を低減することができ、検出精度を向上させることができる。

【0044】

特異性のリガンド 81 と受容体 62 との間の結合力 (affinity) や相互作用が大きい場合には、受容体 62 の固定されている領域に達した特異性のリガンド 81 は、直ちに受容体 62 と結合するので、図 18 に太実線で示すシグナル強度曲線のように被検体 79 の注入位置に近い側で特異性のリガンド 81 によるピークを示す。これに対し、特異性のリガンド 81 と受容体 62 との間の結合力や相互作用が小さい場合には、受容体 62 の固定されている領域に達した特異性のリガンド 81 は、その領域を移動しながら徐々に受容体 62 と結合するので、図 18 に細破線で示すシグナル強度曲線のように特異性のリガンド 81 によるピークが被検体 79 の注入位置から遠い側へ移動すると共にピークがなだらかなる(つまり、ピークの高さが低くなり、ピークの幅が広がる)。

【0045】

また、特異性のリガンド 81 と受容体 62 との結合力や相互作用が小さい場合には、図

19に示すように、一旦受容体62と結合していた特異性のリガンド81が受容体62から分離し易く、分離した特異性のリガンド81は流路60内を流れて再び別な受容体62と結合する。従って、流路60に沿ったシグナル強度曲線の時間的変化を観察するとき、特異性のリガンド81と受容体62との結合力や相互作用が大きい場合には、シグナル強度曲線は時間が経過しても変化が小さいが、結合力や相互作用が小さい場合には、時間が経過するとシグナル強度曲線のピーク位置が下流側へ移動し、結合力や相互作用が小さいほどピークの移動速度が大きくなる。また、変化が止まった状態のシグナル強度曲線からは平衡定数を求めることができる。

【0046】

なお、従来にあってはリガンドが受容体と結合するときのシグナル強度の立ち上がり速度や、リガンドが受容体から分離するときのシグナル強度の立ち下がり速度を観測することによってリガンドと受容体の結合力や相互作用を計測することができたが、十分な確度の得られるものでなかった。

【0047】

以上説明したように、本発明の実施例1の表面プラズモン共鳴分析装置は、光分析デバイス41と演算処理部65によって構成されている。この表面プラズモン共鳴分析装置によれば、流路60に沿った方向におけるシグナル強度曲線の形状（静的特性）とシグナル強度曲線の形状の変化（動的特性）から特異性のリガンド81と受容体62の結合力や相互作用の大きさを評価することができる。特に、図20に示すように、特異性のリガンド81によるシグナル強度曲線のピーク高さH、半値幅B、被検体注入位置からのピーク位置L、ピークの移動速度Vなどによって特異性のリガンド81の結合力や相互作用を定量化することが可能になる。よって、様々な物理量から結合力や相互作用の測定を行うことができ、高い確度でリガンド81と受容体62の結合力、あるいはタンパク質間相互作用を解析することができる。

【0048】

また、この表面プラズモン共鳴分析装置では、複数の流路60内に互いに異なる種類の受容体62を固定しているので、各流路60に同じ被検体79を流すことにより、ある特定の特異性のリガンド81と種々の受容体62との結合力や相互作用を同時に計測して比較することができる。なお、逆に各流路60に同種の受容体62を固定しておけば、各流路60に異なる特異性のリガンド81を含んだ被検体79を流して計測することにより、複数種類の特異性のリガンド81の結合力や相互作用を一度に計測することができる。

【0049】

なお、実施例1においては、各流路60内に同一の受容体62を固定しておき、各流路60毎に異なる種類の被検体79を流すようにしてもよい。

【0050】

また、流路60内の受容体62と結合した特異性のリガンド81の量は、図20のようなシグナル強度曲線の下面積に比例するから、この面積を算出することによって特異性のリガンド81の各受容体62との結合量を求めることができる。また、各流路60の受容体62が互いに異なっているので、各受容体62からのシグナル強度を比較することによって特異性のリガンド81の種類を特定することができる。

【0051】

また、本発明によれば、光導波路（導波路部43）を用いて光を光源部42から検出部46へ伝搬させることで、光分析デバイス41を小型化することができる。さらに、導波路部43の上にスイッチング窓52が配列されたスイッチング部44を設けることで、遺伝子やタンパク質間の結合力や相互作用を計測することが可能になる。よって、表面プラズモン共鳴分析装置を小型化すると共に製造コストを安価にすることができる。

【0052】

つぎに、上記光分析デバイス41に用いられている導波路部43及び検査基板45の製造方法を説明する。図21は導波路部43の製造方法の一例を示す説明図である。この製造方法では、まず、フォトリソグラフィ法、DRIE(Deep Reactive Ion Etching)等のプラ

ズマエッチング法、レーザー加工法、切削法などにより、クラッドの原盤 82 を製作する（図 21 (a)）。ついで、電鍍法により原盤 82 の上にニッケル合金等を堆積させてスタンプ 83 を製作し（図 21 (b)）、スタンプ 83 を原盤 82 から剥離させる（図 21 (c)）。この後、ベースガラス 84 の上に紫外線硬化型樹脂 85 を滴下し（図 21 (d)）、紫外線硬化型樹脂 85 をスタンプ 83 で押えて紫外線硬化型樹脂 85 をベースガラス 84 とスタンプ 83 の間に押し広げ、ベースガラス 84 を通して紫外線硬化型樹脂 85 に紫外線を照射して硬化させ（図 21 (e)）、スタンプ 83 を剥離することによってクラッド 50 を得る（図 21 (f)）。

【0053】

ついで、クラッド 50 の上に紫外線硬化型樹脂等のコア樹脂 86 を滴下し（図 22 (a)）、コア樹脂 86 を押えガラス 87 で押えてコア樹脂 86 をクラッド 50 の溝内に充填させ、紫外線照射等によってコア樹脂 86 を硬化させてコア 51 を成形し（図 22 (b)）、押えガラス 87 を剥離して導波路部 43 を得る（図 22 (c)）。なお、ベースガラス 84 はこのままクラッド 50 の下面に残してあっても差し支えない。

【0054】

図 23 は検査基板 45 の製造方法の一例を示す説明図であって、導波路部 43 と同様にしてスタンプ法で製作される。すなわち、フォトリソグラフィ法、DRIE等のプラズマエッチング法、レーザー加工法、切削法などにより、支持板 59 の原盤 88 を製作する（図 23 (a)）。ついで、電鍍法により原盤 88 の上にニッケル合金等を堆積させてスタンプ 89 を製作する（図 23 (b)）。この後、ベースガラス 90 の上に紫外線硬化型樹脂 91 を滴下し、紫外線硬化型樹脂 91 をスタンプ 89 で押えて紫外線硬化型樹脂 91 をベースガラス 90 とスタンプ 89 の間に押し広げ、ベースガラス 90 を通して紫外線硬化型樹脂 91 に紫外線を照射して硬化させ（図 23 (c)）、スタンプ 89 を剥離することによって流路 60 を有する透明基板 59 を得る（図 23 (d)）。

【0055】

ついで、真空蒸着等により支持板 59 の流路 60 内面または支持板 59 の上面全体に Au 薄膜等の金属薄膜 61 を成膜し（図 23 (e)）、各流路 60 内において金属薄膜 61 の上にそれぞれ受容体 62、63 を固定して検査基板 45 を得る（図 23 (f)）。なお、検査基板 45 の流路 60 は上方が開放されていてもよいが、図 23 (f) に示すように、支持板 59 の上にカバーガラス等のカバー部材 64 を重ねて流路 60 の上方を閉じておくのが望ましい。

【0056】

図 24 は導波路部 43 の別な製造方法を説明する図である。この方法では、まず、ガラス基板 92 の上にレジスト 93 を塗布する（図 24 (a)）。クラッド 50 の溝となる領域に対応する領域で開口された露光マスク 94 をレジスト 93 に近接させて対向させ、露光マスク 94 の開口 95 を通してレジスト 93 に露光する（図 24 (b)）。ついで、ガラス基板 92 の上のレジスト 93 を現像することによって露光部分を除去し、レジスト 93 に窓 96 を開口する（図 24 (c)）。この窓 96 を通してガラス基板 92 にエッチャントを接触させてガラス基板 92 を部分的にエッチングすることにより、ガラス基板 92 に複数本の溝 97 を形成し（図 24 (d)）、ガラス基板 92 の上のレジスト 93 を剥離させることによってクラッド 50 を得る（図 24 (e)）。こうしてクラッド 50 を製作した後、図 22 (a) ~ (c) の工程と同じ工程によってクラッド 50 の溝内にコア 51 を埋め込んで導波路部 43 を製作する。

【0057】

図 25 は上記導波路部 43 の 2 番目の製造方法と同様にして検査基板 45 を製造する方法を説明する図である。この方法では、ガラス基板 98 の上にレジスト 99 を塗布する（図 25 (a)）。流路 60 となる領域に対応する領域で開口された露光マスク 100 をレジスト 99 に近接させて対向させ、露光マスク 100 の開口 101 を通してレジスト 99 に露光する（図 25 (b)）。ついで、ガラス基板 98 の上のレジスト 99 を現像することによって露光部分を除去し、レジスト 99 に窓 102 を開口する（図 25 (c)）。こ

の窓102を通してガラス基板98にエッチャントを接触させてガラス基板98を部分的にエッチングすることにより、ガラス基板98に複数本の流路60を形成し(図25(d))、ガラス基板98の上のレジスト99を剥離させることによって流路60を有する支持板59を得る(図25(e))。こうして支持板59を製作した後、流路60の内面又は支持板59の上面全体に金属薄膜61を成膜することによって検査基板45を製作する(図25(f))。

【実施例2】

【0058】

図26は本発明の実施例2における光分析デバイス111の構造を示す分解斜視図、図27はその平面図である。実施例2においては、光源部42、導波路部43、スイッチング部44及び検出部46は実施例1と同様な構造を有している。検査基板45の内部には複数本の流路60が形成されており、検査基板45の上面には流路60へ被検体79を供給するための注入口112と、流路60から流れてきた被検体79を外部へ排出するための排出口113とが開口されている。注入口112からは分岐部114によって各流路60に分岐しており、流路60の反対側においては、各流路60は合流部115によって1本にまとまって排出口113につながっている。

【0059】

上方から見ると流路60とコア51とは直交しており、流路60とコア51との交差領域にスイッチング部44のスイッチング窓52が位置している点は実施例1と同様である。

【0060】

図28は流路60の内部の構造を示す概略図である。各流路60の注入口112に近い位置にはフィルタリング用の受容体63が固定されており、受容体63よりも下流側には互いに種類の異なる受容体62が固定されている。各流路60の受容体62の密度は等しいことが好ましい。しかして、注入口112から注入された被検体79は分岐部114で分岐して各流路60に流れ、フィルタリング用の受容体63及び各受容体62を通過して合流部115に流れ込み、排出口113から外部へ排出又は回収される。よって、この実施例によれば、各流路60へ一括して被検体79を供給することができ、分析作業が簡略化され、スループットが向上する。

【0061】

なお、フィルタリング用の受容体63は、分岐部114で複数の流路60に別れる前の部分(流路がまだ1本だけの部分)に配置してもよい。それにより、各流路60間での非特異的なリガンドの除去のバラツキを抑制することができる。

【0062】

図29(a)(b)はスイッチング部44及び検査基板45の断面図であって、図29(a)は流路60の配列方向に沿った断面を示し、図29(b)は流路60の長さ方向に沿った断面を示す。検査基板45は主としてカバー部材116と支持板117からなる。カバー部材116は樹脂成形品やガラスでできており(カバー部材116の材質は特に問わない)、カバー部材116の下面には、流路60、分岐部114及び合流部115が凹設され、分岐部114の端部と合流部115の端部にはそれぞれ注入口112と排出口113が開口されている。支持板117は透明樹脂又はガラス板によって板状ないしフィルム状に形成されており、支持板117の上面には真空蒸着法等によってAu薄膜等の金属薄膜61が成膜されている。支持板117には、コア51と屈折率の等しい材料を用いるのが望ましい。そして、金属薄膜61の上には、流路60となる位置にフィルタリング用の受容体63及び各受容体62が予め固定されている(図28参照)。検査基板45は、カバー部材116の下面を封止するようにして支持板117をカバー部材116の下面に取り付けることによって製作され、各受容体63、62は各流路60内に納められる。なお、支持板117を省略してカバー部材116の下面を金属薄膜61のみで塞ぐようにしてもよい。あるいは、スイッチング部44の上面に金属薄膜61を成膜しておき、カバー部材116の下面をスイッチング部44で塞ぐようにしてもよい。

【0063】

こうして製作された検査基板45は、マッチングオイルを挟んでスイッチング部44の上に置かれる。このときフィルタリング用の受容体63は、スイッチング部44のいずれのスイッチング窓52からも外れた位置にあり、受容体62は一系列のスイッチング窓52の端から端まで跨るように配置される。

【0064】

よって、上記構成から明らかなように、実施例2の表面プラズモン共鳴分析装置によっても、特異性のリガンドの結合力や相互作用を高い確度で計測することが可能になる。さらに、実施例2では被検体79の供給が容易になるので、表面プラズモン共鳴分析装置の使い勝手がさらに向上する。

【0065】

なお、流路60内に固定された受容体62は必ずしも図28に示したように長く延びている必要はなく、図30に示すように、1本の流路60内における受容体62を複数に分割し、各受容体62が各スイッチング窓52に対応する位置に配置されるようにしてもよい。後者の場合には、各受容体62における受容体62の密度及び面積（すなわち、受容体62の数）は等しくしておくことが望ましい（受容体の数の比が既知であれば、必ずしも等しくなくても差し支えない。）。

【実施例3】

【0066】

図31は本発明の実施例3における光分析デバイス121の構造を示す分解斜視図である。図32はコア51及び流路60の配列方向に沿った断面を示す断面図、図33はコア51及び流路60の長さ方向に沿った断面を示す断面図である。実施例1及び実施例2では、検査基板45の流路60と導波路部43のコア51とが直交するように配置されていたが、実施例3の光分析デバイス121では、流路60の長さ方向が導波路部43のコア51と平行となるように配置されている。

【0067】

実施例3では、実施例2で説明した検査基板45と同じものを図示しているが、実施例1で用いたような検査基板45であってもよい。この検査基板45は、流路60がコア51と平行となるようにして配置されており、図32及び図33に示すように、各流路60はスイッチング窓52を介して各コア51の真上に位置している。このように流路60とコア51が平行となっても、流路60に沿ってスイッチング窓52を順次オンにすることにより、流路60に沿って特異性のリガンドと受容体62が結合している状態を計測することができるので、流路60に沿ったシグナル強度曲線を得ることができ、特異性のリガンドの結合力や相互作用、あるいは特異性のリガンドの種類、量などを計測することができる。

【実施例4】

【0068】

図34は本発明の実施例4における光分析デバイス131の構造を示す分解斜視図である。実施例4による光分析デバイス131では、スイッチング部44の各スイッチング窓52が長形状をしていて、長辺方向の長さは複数のコア51全体の幅よりも長くなっており、短辺方向に複数個並んでいる。なお、検査基板45の流路60の方向は、コア51と平行であってもよく、直交していてもよい。

【0069】

この光分析デバイス131では、スイッチング窓52は一定ピッチで一方向にのみ配列されているが、図35に示すように、コア51の長さ方向とスイッチング窓52の長辺方向とが交差（直交に限らないが、直交させておくことが望ましい。）するようにすれば、コア51とスイッチング窓52の交差領域がマトリックス状に配列されるので、任意の交差領域からのシグナル強度を取り出すことができる。よって、オンにするスイッチング窓52を順次切り換えることによって、実施例1において図16に示したようなシグナル強度取り出し方法を実現することができる。また、オンにするスイッチング窓52を順次切

り換えると共に受光素子 49 から順次信号を取り出すことにより、各交差領域におけるシグナル強度を順次時分割的に取り出すことができ、実施例 1 において図 17 に示したようなシグナル強度取り出し方法を実現することができる。よって、このような表面プラズモン共鳴分析装置においても、タンパク質間の相互作用や結合力、あるいは特異性のリガンドの種類や量なども高い確度で解析することができる。

【実施例 5】

【0070】

図 36 は本発明の実施例 5 における光分析デバイス 141 の構造を示す分解斜視図である。図 37 は当該光分析デバイス 141 の各部の位置関係を説明するための概略平面図である。光分析デバイス 141 は、光源部 42、導波路部 43、スイッチング部 44、検査基板 45、および検出部 46 からなる。光源部 42 は、発光ダイオード (LED) やランプ等の複数の発光素子 47 によって構成されている。光源部 42 は、複数の個々の発光素子 47 で構成されていてもよく、LED アレイが用いられていてもよい。検出部 46 は、フォトダイオードやフォトトランジスタ等の複数の受光素子 49 によって構成されている。検出部 46 も、複数の個々の受光素子 49 によって構成されていてもよく、受光素子アレイが用いられていてもよい。

【0071】

導波路部 43 は、屈折率の高い透明樹脂又はガラスからなる板状のクラッド 50 に複数本の直線状をした溝を設け、その溝内にクラッド 50 よりも屈折率の大きな透明樹脂を埋め込んで複数本のコア 51 を互いに平行に形成したものである。また、各コア 51 は、同一断面形状及び同一断面積となっている。光源部 42 と検出部 46 は、各発光素子 47 と各受光素子 49 が各コア 51 の端面に対向するようにして、導波路部 43 の両端部に対向配置されている。

【0072】

パネル状をしたスイッチング部 44 は、2 次元状又は格子状に配列された複数のスイッチング窓 52 を有しており、電気信号により各スイッチング窓 52 を独立して透過状態又は非透過状態に切替えることができる。スイッチング部 44 は、導波路部 43 の上面に積層一体化されており、コア 51 と平行な列のスイッチング窓 52 は、導波路部 43 の各コア 51 の真上に配置されている。また、任意のコア 51 の上に並んでいる一列のスイッチング窓 52 は、一定ピッチで配列されている。スイッチング部 44 は、実施例 1 において説明したスイッチング部 44 と同じ構造を有している (図 8 参照)。

【0073】

検査基板 45 は、ガラス板又は透明樹脂フィルムからなる支持板 142 のほぼ表面全体に Au 薄膜等の金属薄膜 61 を成膜したものであり、金属薄膜 61 の上には、受容体 62 が縦横に等間隔で固定されている。検査基板 45 の上に固定されている受容体 62 はすべて異なる種類の受容体となっている。検査基板 45 は、マッチングオイルを介してスイッチング部 44 の上に着脱可能に貼り付けられる。

【0074】

検査基板 45 の上に固定されている受容体 62 は、一つ一つ区切られていてもよい。図 38 はフレーム 143 で受容体 62 を一つ一つ区切った検査基板 45 である。この検査基板 45 は、支持板 142 の上に金属薄膜 61 を成膜した後、金属薄膜 61 の上に感光性樹脂を塗布し、感光性樹脂をフォトリソグラフィ法により格子状にエッチングして複数の矩形状スペースからなるフレーム 143 を設けたものである。このように各受容体 62 をフレーム 143 で区切っておけば、各受容体 62 に被検体 79 を供給するとき、各受容体 62 に供給された被検体 79 どうしが混じり合わず、検査精度を向上させることができる。

【0075】

また、この表面プラズモン共鳴分析装置も、実施例 1 と同様、図 11 に示すような演算処理部 65 を備えており、例えば図 16 又は図 17 に示すようにスイッチング部 44 のコア 51 を制御することにより、各受容体 62 と特異性のリガンドとの結合具合やシグナル強度を検出することができる (図 13 ~ 15 を参照)。

【0076】

しかして、導波路部43の上にスイッチング部44を載置し、スイッチング部44の上に検査基板45を置いた状態では、図37のようにスイッチング部44のスイッチング窓52はコア51の上に並んでおり、検査基板45の受容体62は各スイッチング窓52の上に位置している。よって、種類の異なる一つ一つの受容体62に特異性のリガンド81を含んだ被検体79を供給し、スイッチング窓52のオン状態を順次切り換えて受光素子49でシグナル強度を検出することにより、各受容体62との反応を一括して検査することができ、特異性のリガンドの種類や量を計測することができる。例えば、コア51が100本、スイッチング窓52が100×100個であるとすれば、この表面プラズモン共鳴分析装置により被検体79と10000種類の受容体62との反応を一度に分析することができ、スループットを大幅に向上させることができる。

【実施例6】

【0077】

図39は従来例6における光分析デバイス151の分解斜視図である。実施例6では、実施例2の図30に示したのと同じ構造の検査基板45を用いている。ただし、図30では、1つの流路60内の受容体62はすべて同じ種類のものではあったが、この実施例では受容体62の種類はすべて異なっており、同じ流路60内にある受容体62もすべて異なっている。

【0078】

しかして、このような表面プラズモン共鳴分析装置では、互いに種類の異なる受容体62を流路60内に並べているので、各受容体62への被検体79の供給が容易になり、スループットがより向上する。

【0079】

流路60を有する検査基板45は図40に示す光分析デバイス161のように、流路60の方向が導波路部43のコア51と平行となるように配置されていてもよい。また、スイッチング部44は、スイッチング窓52が格子状に並んだものに限らず、図41に示す光分析デバイス171のように、長形状をしたスイッチング窓52がコア51の長さ方向に沿って並んだものであってもよい。

【実施例7】

【0080】

図42は実施例7における光分析デバイス181を示す分解斜視図である。図43は光分析デバイス181で用いられているスイッチング部44の構造を示す一部破断した断面図である。実施例7においては、複数のスイッチング窓52を配列されたスイッチング部44の上面（すなわち、外側基板53の上面）に直接にAu薄膜等の金属薄膜61を形成し、この金属薄膜61の上に互いに種類の異なる受容体62を固定している。また、スイッチング部44の外側基板53及び透明電極56を省略し、液晶層55の上面を金属薄膜61で直接封止すると共に金属薄膜61と開口電極57によって液晶層55に電圧を印可できるようにしてもよい。

【0081】

このような実施例によれば、スイッチング部44をスイッチング部44と検査基板45の一体化された構造とすることができるので、構造を簡略化することができ、全体の製造コストを安価にすることができる。また、スイッチング部44に直接受容体62を固定するので、受容体62とスイッチング窓52の位置決めが容易になる。

【実施例8】

【0082】

図44は本発明の実施例8における光分析デバイスに用いられる光源部42、導波路部43及び検出部46の構成を示す平面図である。実施例8による表面プラズモン共鳴分析装置では、光源部42の各発光素子47とコア51端面との間にそれぞれ集光レンズ191を配置し、また、検出部46の受光素子49とコア51端面との間にそれぞれ集光レンズ192を配置している。

【0083】

このように光源部42に集光レンズ191を設けることにより、発光素子47から出射された光を集めてコア51内に入射させることができるので、光の利用効率が向上する。また、検出部46に集光レンズ192を設けることにより、コア51から出射された光を集めて受光素子49に入射させることができるので、シグナル強度の検出精度を向上させることができる。

【実施例9】**【0084】**

図45は本発明の実施例9による光分析デバイスに用いられる光源部42、導波路部43及び検出部46の構成を示す平面図である。実施例8では、光源部42と導波路部43の間に光分岐部201を挿入している。図46に示すように、光分岐部201は、光導波路によって構成されており、下クラッド層202内に複数に分岐して枝分かれしたコア203が埋め込まれており、コア203の上面を上クラッド層204で覆っている。コア203の屈折率は、下クラッド層202及び上クラッド層204の屈折率よりも大きくなっている。コア203の非分岐側の端面には発光素子47が対向しており、コア203の分岐側の各端面にはそれぞれ導波路部43のコア51の端面が対向している。

【0085】

このような実施例によれば、1つの発光素子47から出射された光を光分岐部201で分岐させて導波路部43の各コア51に送り込むことができるので、光源部42における発光素子47の数を減らすことができ、光源部42における消費電力を抑えることができ、さらには製造コストを下げることも可能になる。

【0086】

なお、図45では2枚の光分岐部201を用いているが、光分岐部201の分岐の度合いを大きくすれば、1つの発光素子47からなる光源部42と1枚の光分岐部201で構成することも可能である。また、光分岐部201を導波路部43と一体に構成することも可能である。また、受光側においても、この光分岐部と同じような構造を有する光結合器を用いて受光素子49の使用個数を減らすようにしてもよい。

【実施例10】**【0087】**

図47は本発明の実施例10による光分析デバイスに用いられる光源部42の構成を示す斜視図である。この光源部42は、1つの発光素子47、偏光フィルタ等の偏光素子211、変調部212によって構成されている。また、変調部212は、図48に示すように、屈折率の大きな透明樹脂又はガラスによって形成された導光部213を前面に備え、導光部213の背面には複数の液晶シャッター214が配列され、各液晶シャッター214の背面には反射面215が設けられている。変調部212は、各液晶シャッター214がコア51と対向するように配置され、導光部213の側面には偏光素子211を介して発光素子47が対向している。

【0088】

しかして、発光素子47を発光させると、発光素子47から出射した光は偏光素子211を透過することによって直線偏光となり、変調部212の導光部213に入射し、導光部213内に入射した光は全反射を繰り返しながら導光部213内を導光する。液晶シャッター214はオフ時には光を反射し、オン時には光を透過させるので、導光部213内を導光する光は、オフ状態の液晶シャッター214は反射しながら通過するが、オン状態の液晶シャッター214に達すると液晶シャッター214内に入射し、反射面215で反射されることによって液晶シャッター214及び導光部213を透過し、変調部212の正面から出射される。変調部212の正面から出射した光は対応する導波路部43のコア51内に入射し、コア51内を伝搬する。よって、液晶シャッター214を順次オン状態に切り換えていくことにより、変調部212から各コア51に計測用の光を順次入射させることができる。

【0089】

このような光源を用いることにより、光源部 42 の消費電力を抑えると共に光源部 42 を小型化することができる。

【0090】

また、図示しないが、発光素子とマイクロミラーによって光源部を構成し、マイクロミラーの角度を制御することによって発光素子 47 から出射された光を各コアに導くようにしてもよい。

【0091】

(その他)

本発明の光分析デバイスや、光デバイス及び演算処理部からなる光分析装置は、表面プラズモン共鳴分析装置以外の光分析装置にも用いることができ、これらの光分析装置を用いて試料からの光の信号を測定すれば、試料中の目的物質（遺伝子、DNA等）の有無、量、分子間相互作用、結合力、平衡定数などを評価することができる。例えば、蛍光検出型の光分析装置として構成した場合には、プローブDNAが高密度に貼り付けられた検査基板の流路に、蛍光色素などで標識したサンプルDNAを流すと、互いに相補的なDNAは結合する。よって、検査基板上の各位置での信号を検出すれば、各プローブDNAとサンプルDNAとの相互作用の有無または程度を評価することができる。この方法を用いれば、遺伝子配列の決定、特定遺伝子の有無の確認、特定遺伝子の発現レベルの測定などが可能である。

【0092】

本発明による分析方法の他の用途としては、SNP（単一塩基多型）の解析、実験用マウスに投与した物質の代謝・吸収・排泄の経路または状態の確認、細胞内のイオン濃度測定、タンパク質の同定または機能解析などが挙げられる。また、本発明による分析方法は、個人の健康状態を判別する健康診断や個人セキュリティのための検査などにも利用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0093】

【図1】従来の分析装置を示す概略斜視図である。

【図2】従来の別な分析装置を示す概略図である。

【図3】従来のさらに別な表面プラズモン共鳴現象を利用した分析装置の斜視図である。

【図4】本発明の実施例1による表面プラズモン共鳴分析装置の構造を示す分解斜視図である。

【図5】同上の表面プラズモン共鳴分析装置の平面図である。

【図6】同上の表面プラズモン共鳴分析装置のコア長さ方向に沿った断面図である。

【図7】同上の表面プラズモン共鳴分析装置の流路方向に沿った断面図である。

【図8】スイッチング部の一部を拡大して示す概略断面図である。

【図9】検査基板の一部を拡大して示した断面図である。

【図10】流路内に固定されている受容体を示す概略図である。

【図11】表面プラズモン共鳴分析装置の演算処理部の構成を示すブロック図である。

【図12】検査基板の流路内に被検体を供給したときの様子を示す説明図である。

【図13】スイッチング窓がオフとなっているときの、コア内の光の伝搬を示す説明図である。

【図14】スイッチング窓がオンになっており、受容体にリガンドが結合していないときの、コア内の光の伝搬を示す説明図である。

【図15】スイッチング窓がオンになっており、受容体にリガンドが結合しているときの、コア内の光の伝搬を示す説明図である。

【図16】スイッチング部の制御方法の一例を示すタイムチャートである。

【図17】スイッチング部の別な制御方法を示すタイムチャートである。

【図18】ある流路に沿ってシグナル強度の変化を計測した結果を表した図である。

【図 19】 特異性のリガンドと受容体との結合力や相互作用が小さい場合に、受容体に結合していたリガンドがその受容体から分離して下流側の別な受容体と再結合する様子を示す説明図である。

【図 20】 シグナル強度曲線の一例と当該曲線から抽出される計測量を示す図である。

【図 21】 (a) ~ (f) は導波路部の製造方法の一例を示す説明図である。

【図 22】 (a) ~ (c) は、図 21 (f) の工程に続く、導波路部製造のための工程を示す説明図である。

【図 23】 (a) ~ (f) は、検査基板の製造方法の一例を示す説明図である。

【図 24】 (a) ~ (e) は、導波路部の別な製造方法を説明する図である。

【図 25】 (a) ~ (f) は、導波路部の別な製造方法を説明する図である。

【図 26】 本発明の実施例 2 による表面プラズモン共鳴分析装置の構造を示す分解斜視図である。

【図 27】 同上の表面プラズモン共鳴分析装置の平面図である。

【図 28】 検査基板の流路内の構造を示す概略図である。

【図 29】 (a) はスイッチング部及び検査基板の流路配列方向に沿った断面図であり、(b) はその流路長さ方向に沿った断面図である。

【図 30】 検査基板の流路内における受容体の別な配置を説明する概略図である。

【図 31】 本発明の実施例 3 による表面プラズモン共鳴分析装置の構造を示す分解斜視図である。

【図 32】 同上の表面プラズモン共鳴分析装置におけるコア及び流路の配列方向に沿った断面を示す断面図である。

【図 33】 同上の表面プラズモン共鳴分析装置におけるコア及び流路の長さ方向に沿った断面を示す断面図である。

【図 34】 本発明の実施例 4 による表面プラズモン共鳴分析装置の構造を示す分解斜視図である。

【図 35】 同上の表面プラズモン共鳴分析装置における、スイッチング窓とコアとの位置関係を示す平面図である。

【図 36】 本発明の実施例 5 による表面プラズモン共鳴分析装置の構造を示す分解斜視図である。

【図 37】 同上の表面プラズモン共鳴分析装置における各部の位置関係を説明するための概略平面図である。

【図 38】 検査基板の別な構成を示す斜視図である。

【図 39】 本発明の実施例 6 による表面プラズモン共鳴分析装置の分解斜視図である。

【図 40】 実施例 6 の変形例を説明する分解斜視図である。

【図 41】 実施例 6 の別な変形例を説明する分解斜視図である。

【図 42】 本発明の実施例 7 による表面プラズモン共鳴分析装置を示す分解斜視図である。

【図 43】 同上の表面プラズモン共鳴分析装置で用いられているスイッチング部の構造を示す一部破断した断面図である。

【図 44】 本発明の実施例 8 による表面プラズモン共鳴分析装置に用いられる光源部、導波路部及び検出部の構成を示す平面図である。

【図 45】 本発明の実施例 9 による表面プラズモン共鳴分析装置に用いられる光源部、導波路部及び検出部の構成を示す平面図である。

【図 46】 同上の実施例で用いられている光分岐部の分解斜視図である。

【図 47】 本発明の実施例 10 による表面プラズモン共鳴分析装置に用いられる光源部の構成を示す斜視図である。

【図 48】 同上の光源部で用いられている変調部の働きを説明する説明図である。

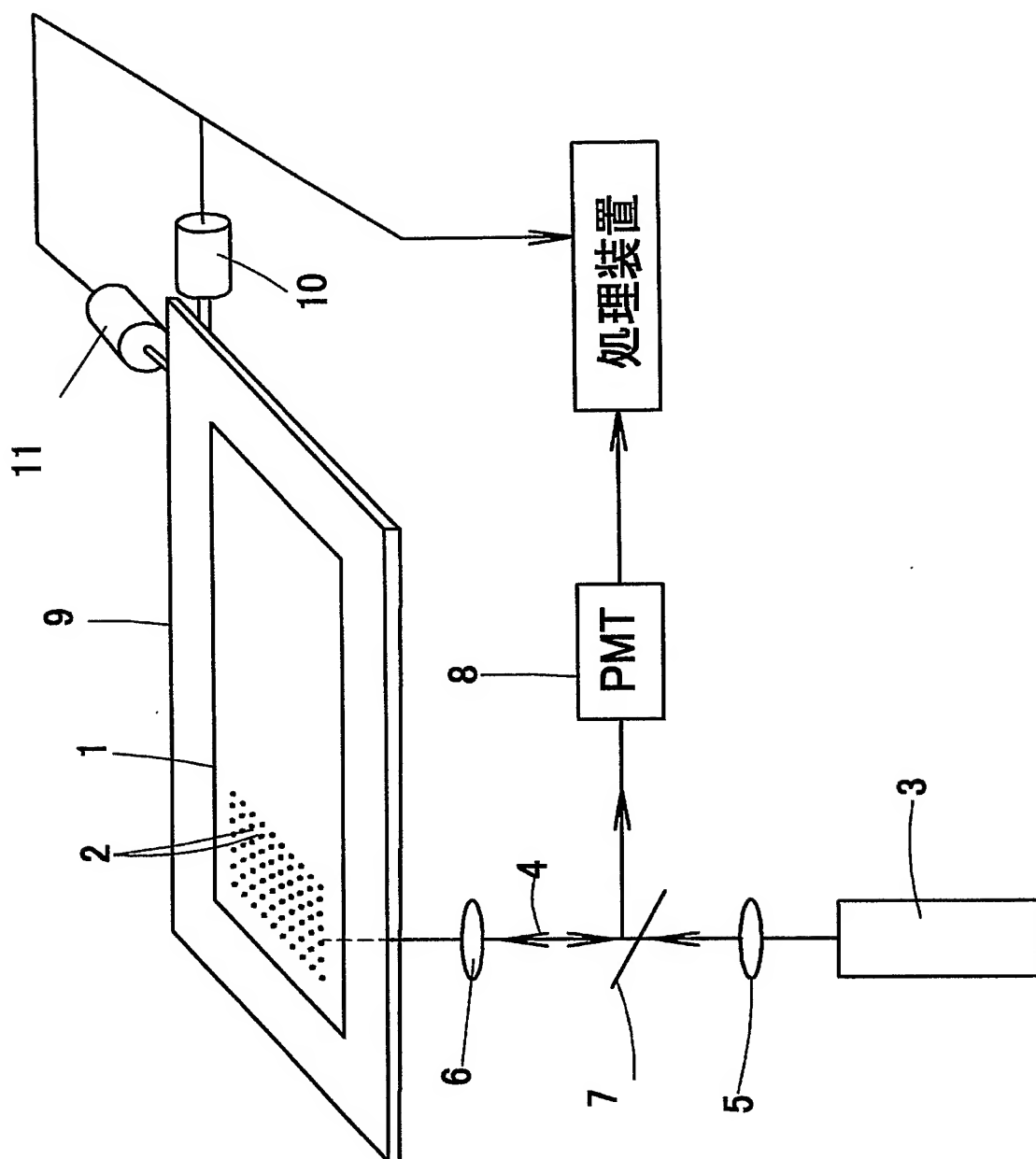
【符号の説明】

【 0 0 9 4 】

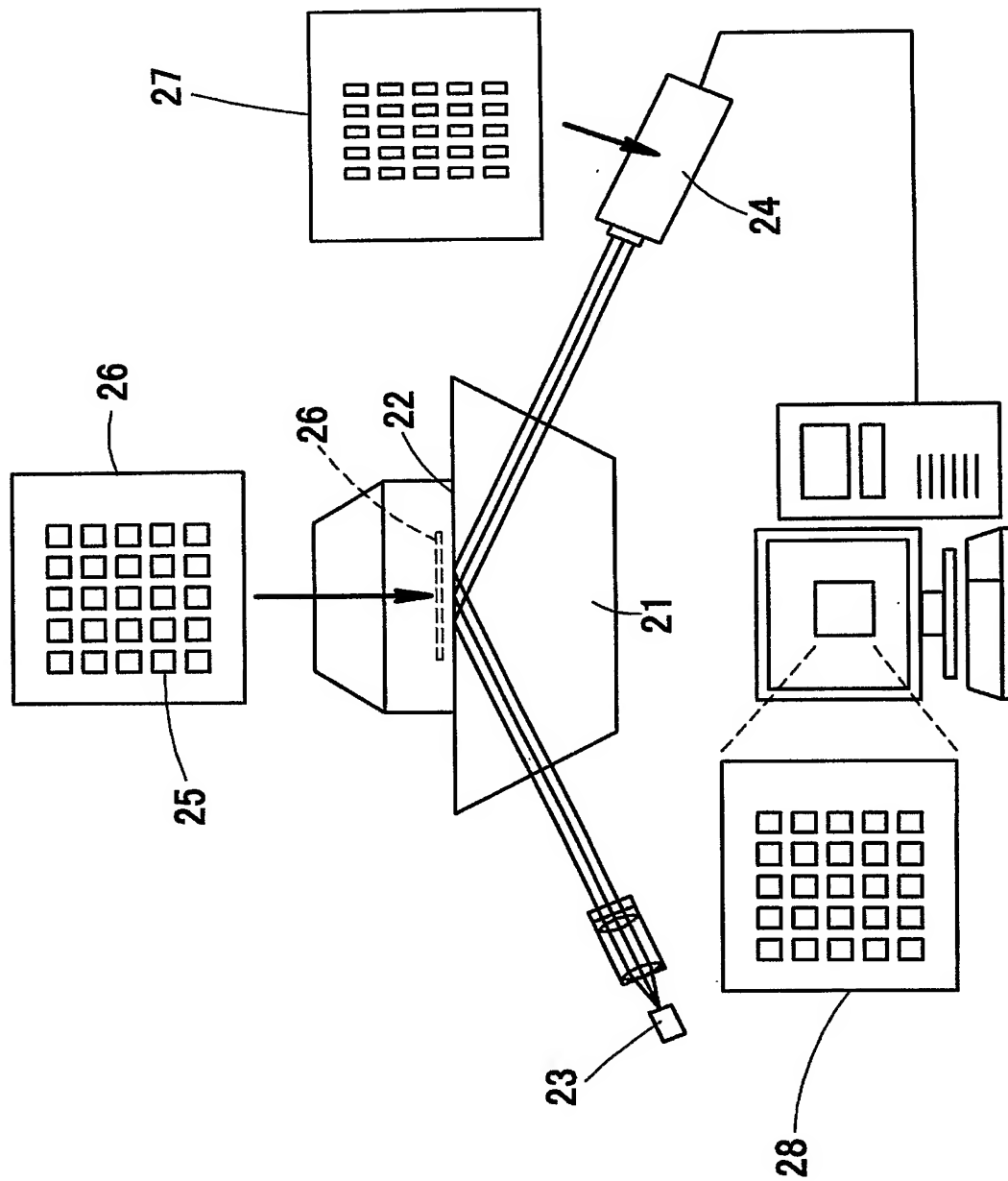
- 4 2 光源部
- 4 3 導波路部
- 4 4 スイッチング部
- 4 5 検査基板
- 4 6 検出部
- 4 7 発光素子
- 4 9 受光素子
- 5 1 コア
- 5 2 スイッチング窓
- 5 8 ブラックマトリクス領域
- 6 0 流路
- 6 1 金属薄膜
- 6 2 受容体
- 6 3 フィルタリング用の受容体
- 6 5 演算処理部
- 7 9 被検体
- 8 0 非特異性のリガンド
- 8 1 特異性のリガンド
- 1 1 2 注入口
- 1 1 3 排出口

【書類名】 図面

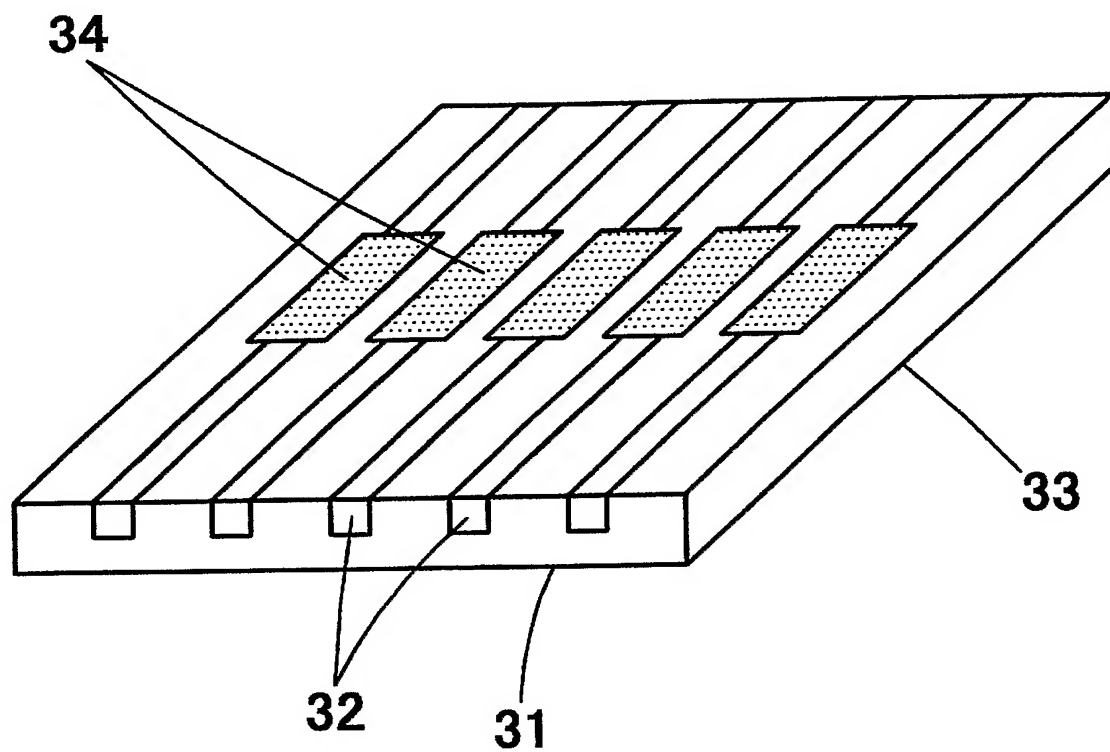
【図 1】



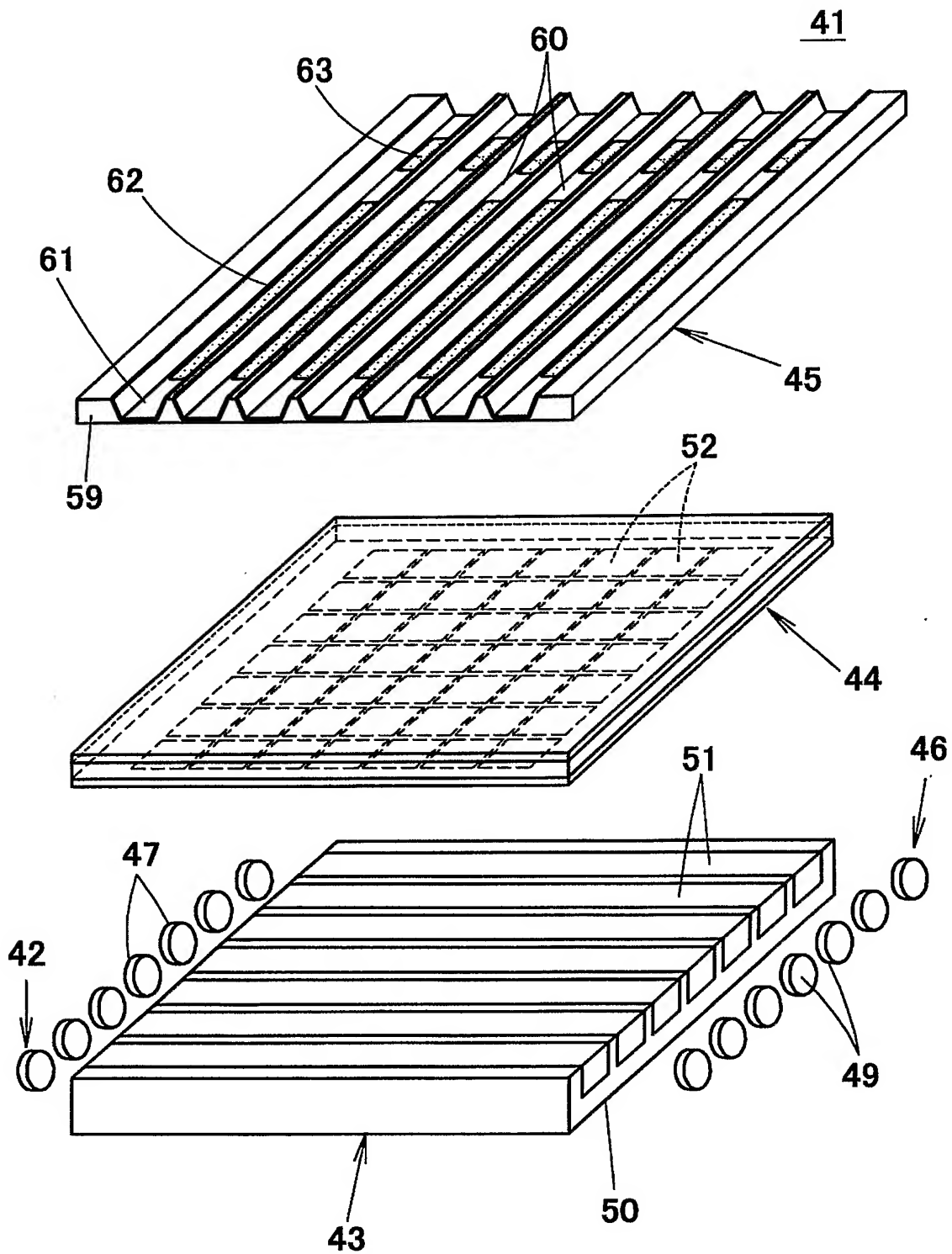
【図 2】



【図 3】

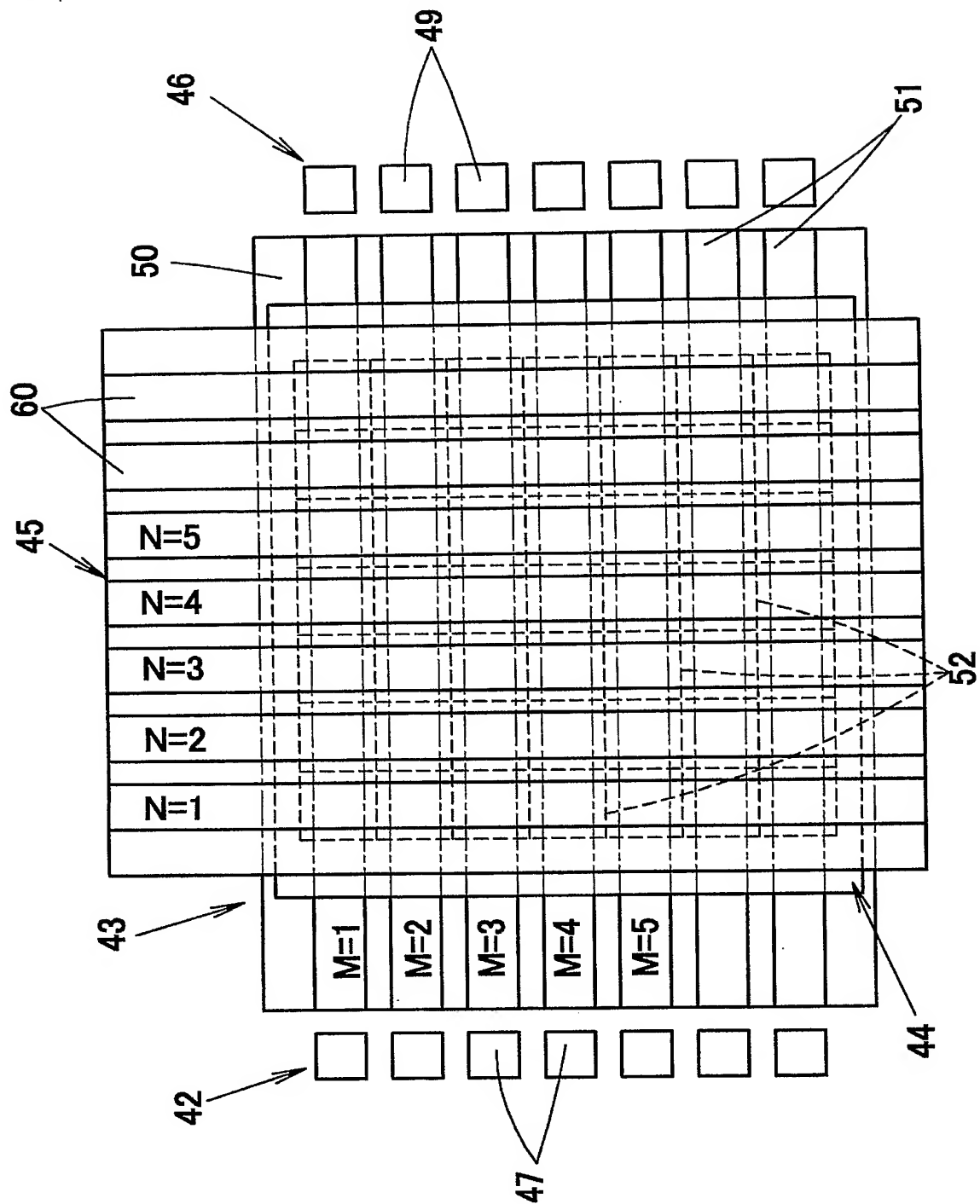


【図 4】



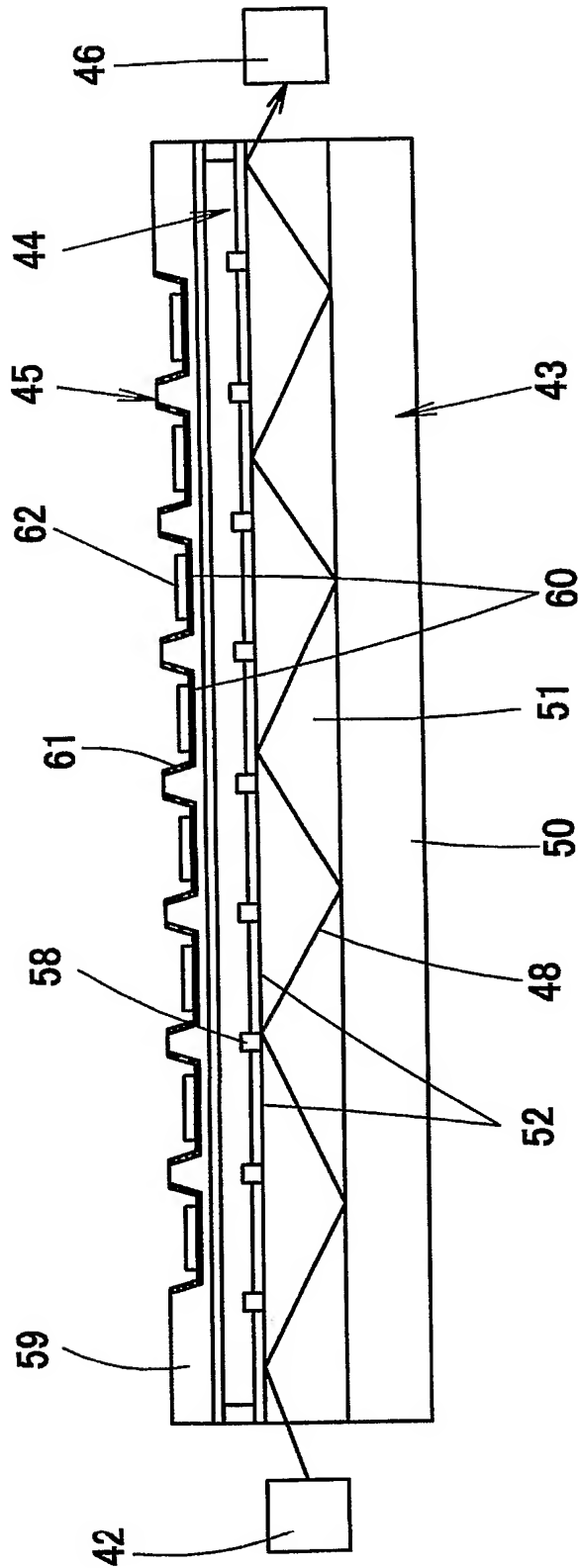
【図 5】

41



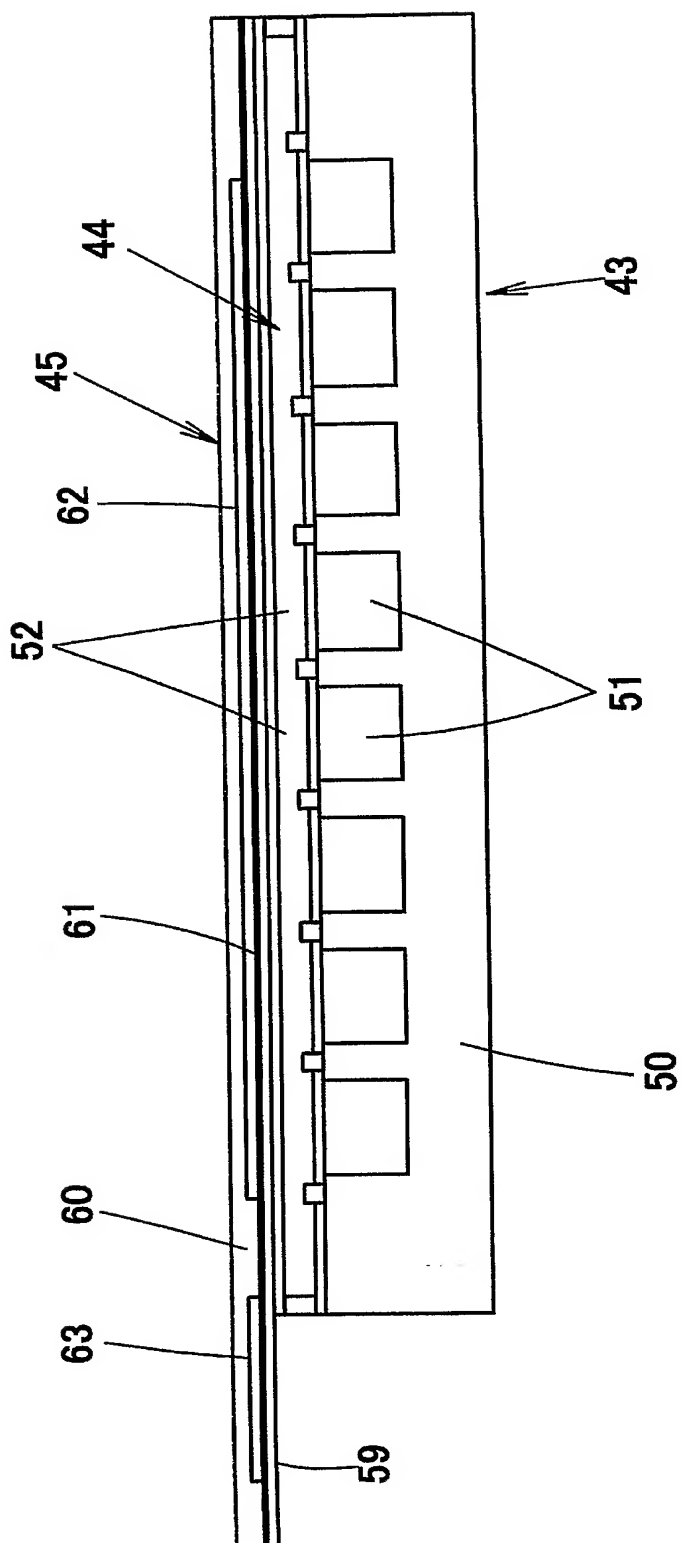
【図 6】

41

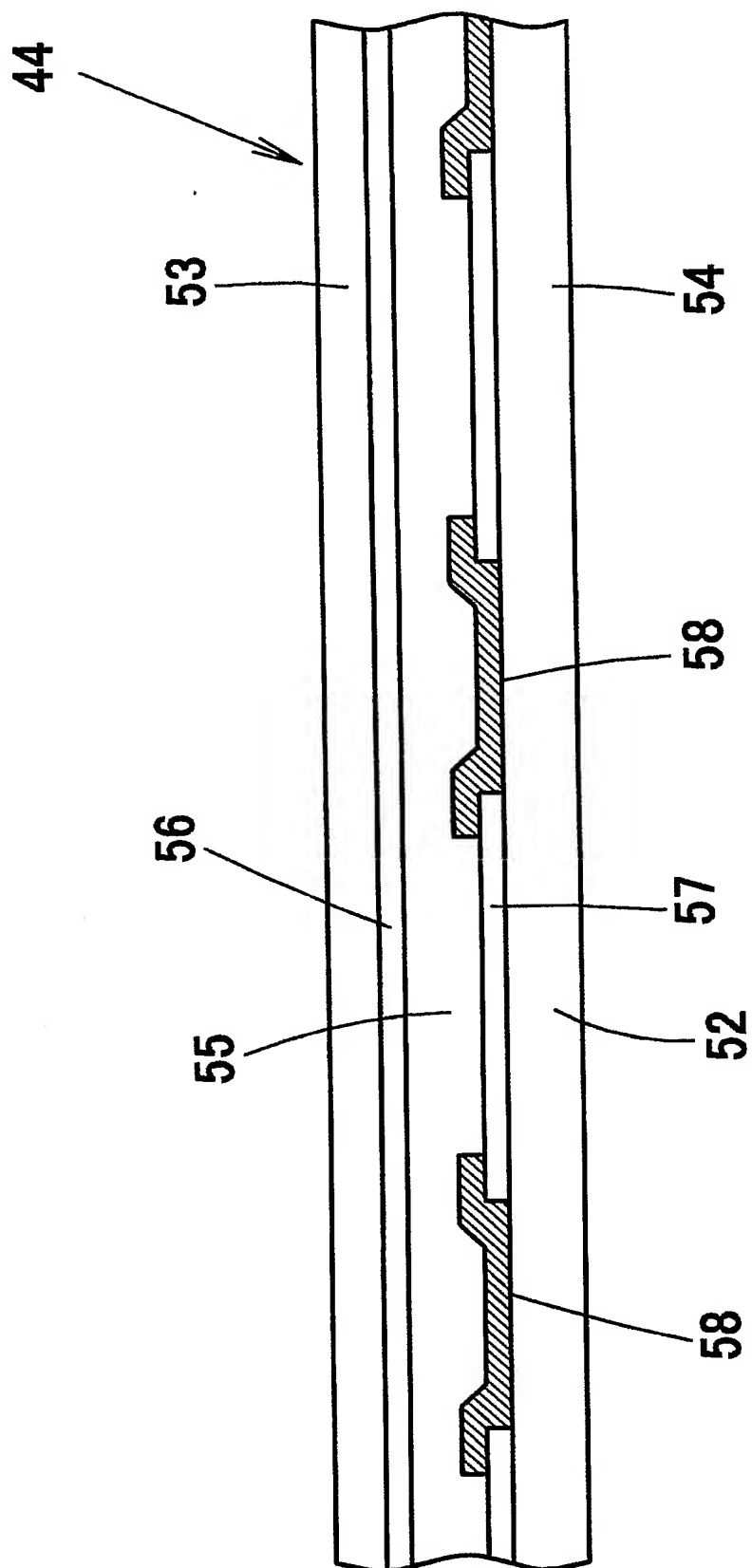


【図 7】

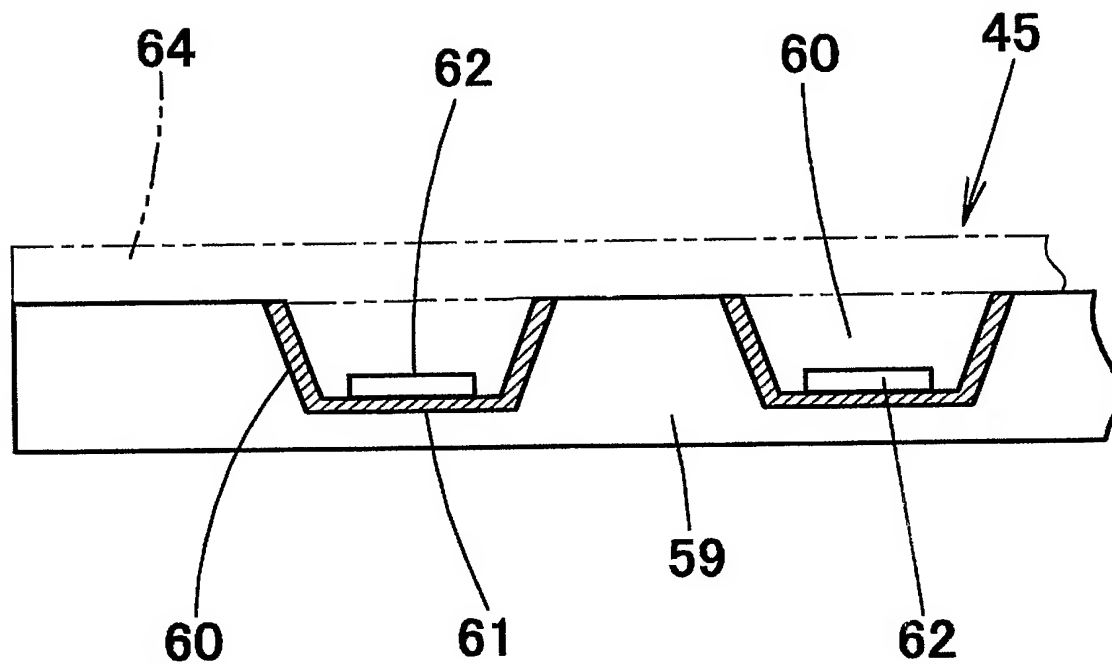
41



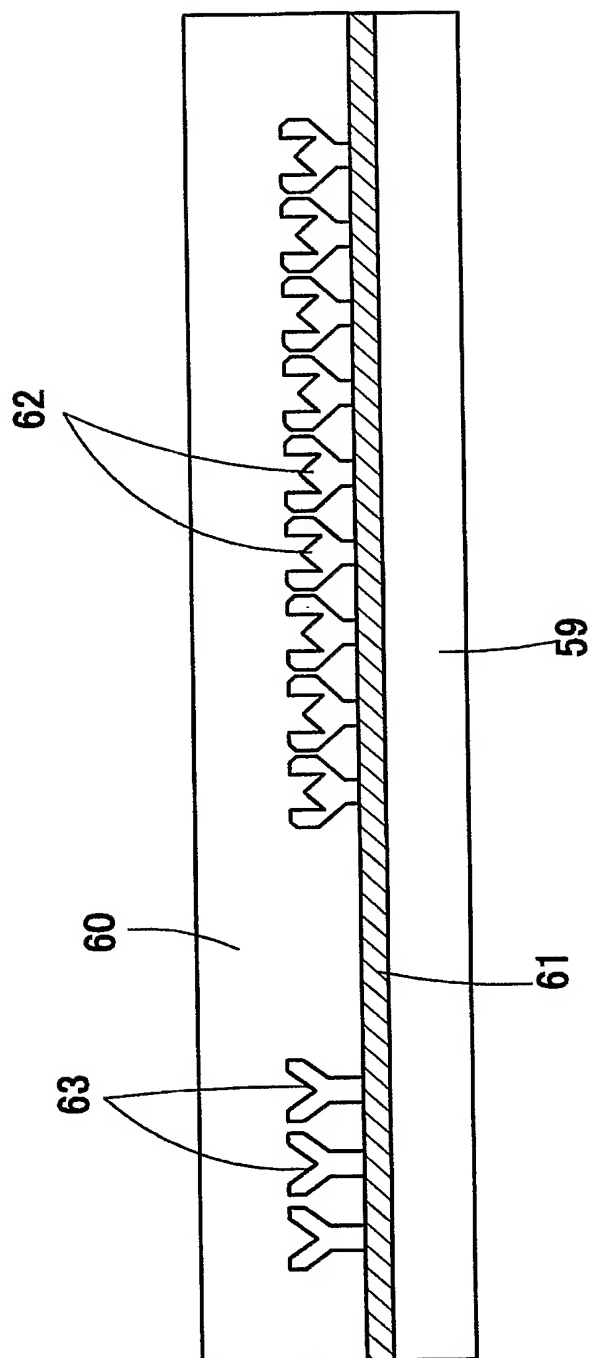
【図 8】



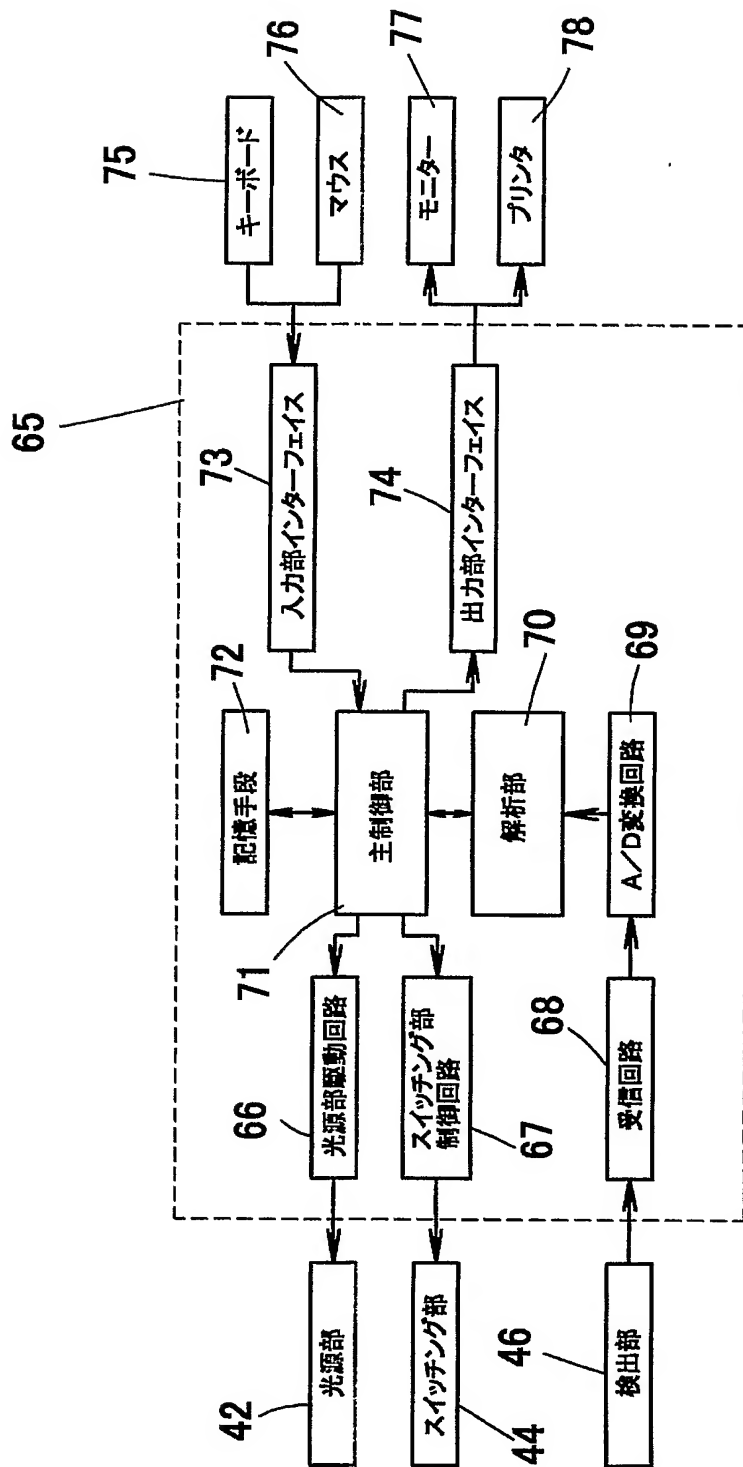
【図 9】



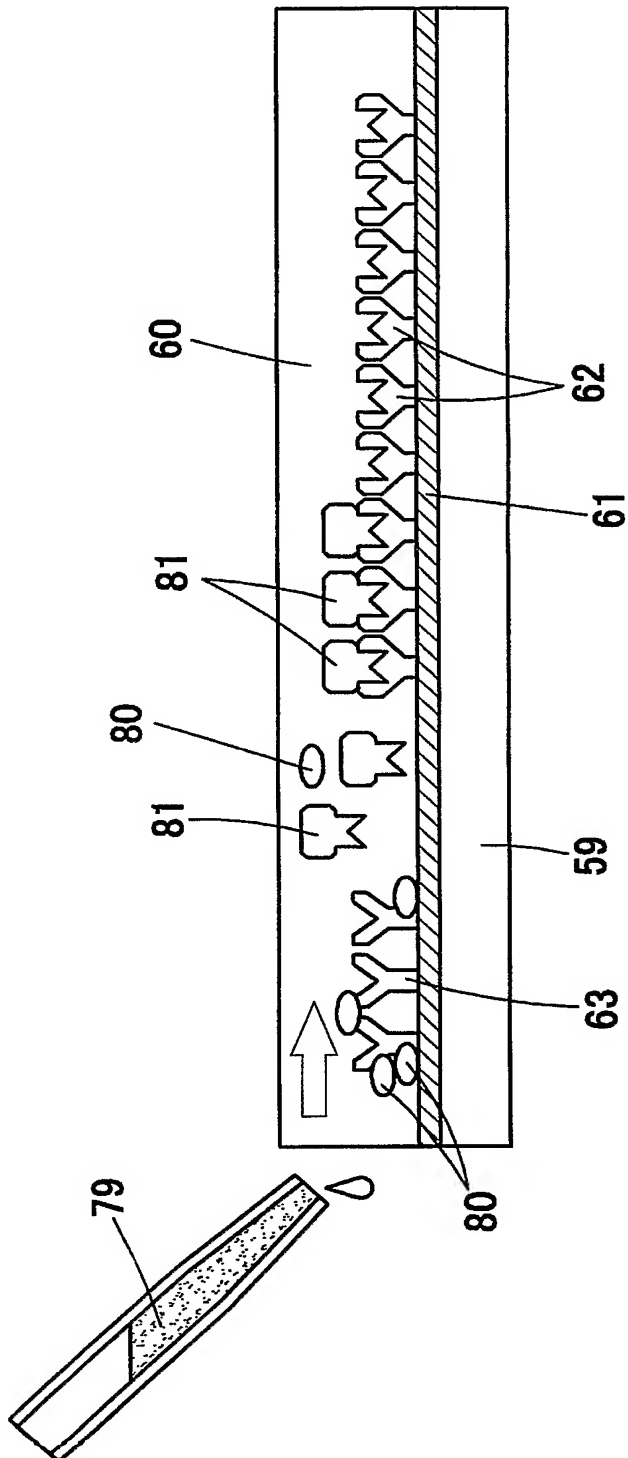
【図 10】



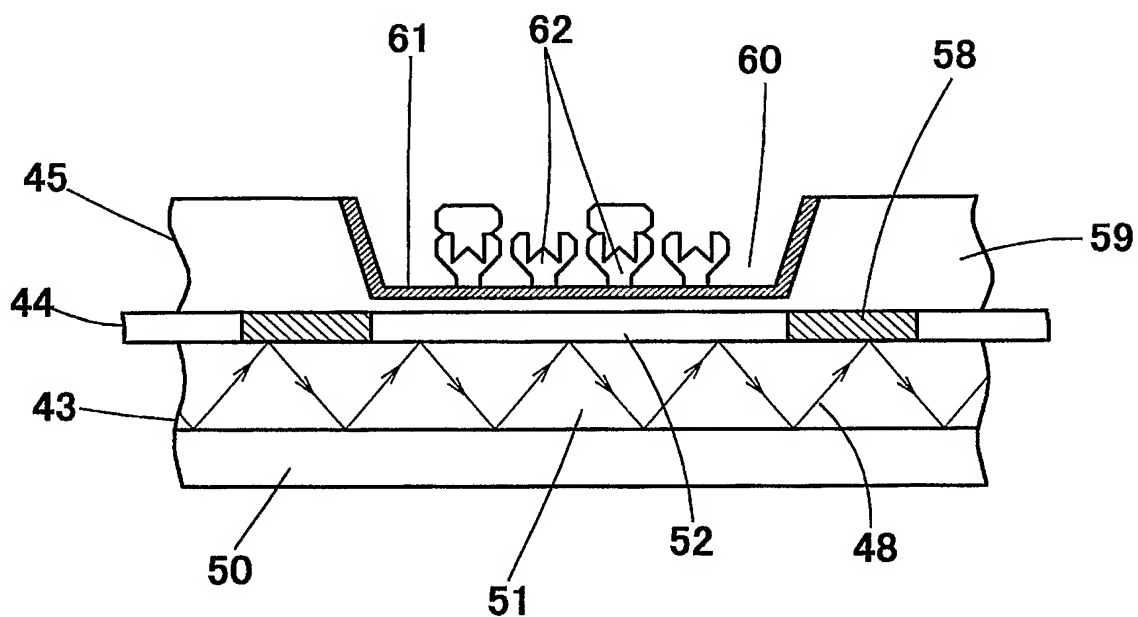
【図 11】



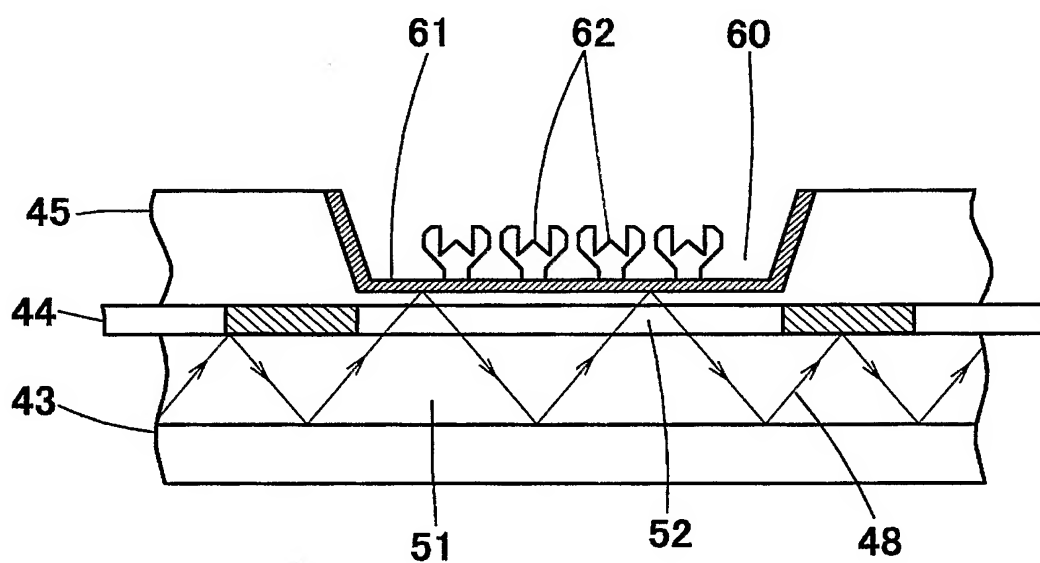
【図 12】



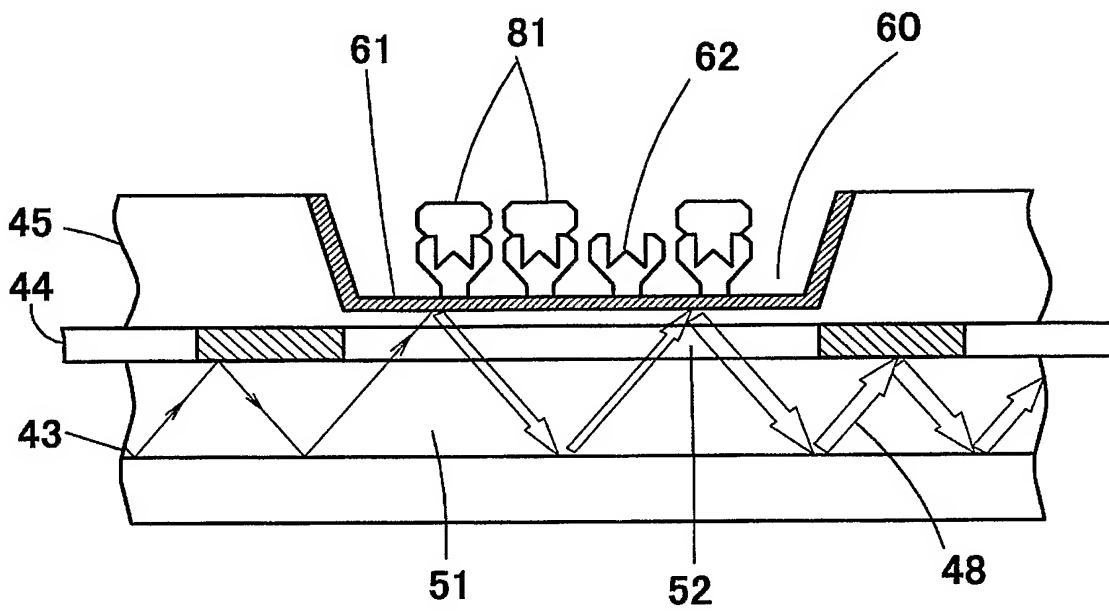
【図 13】



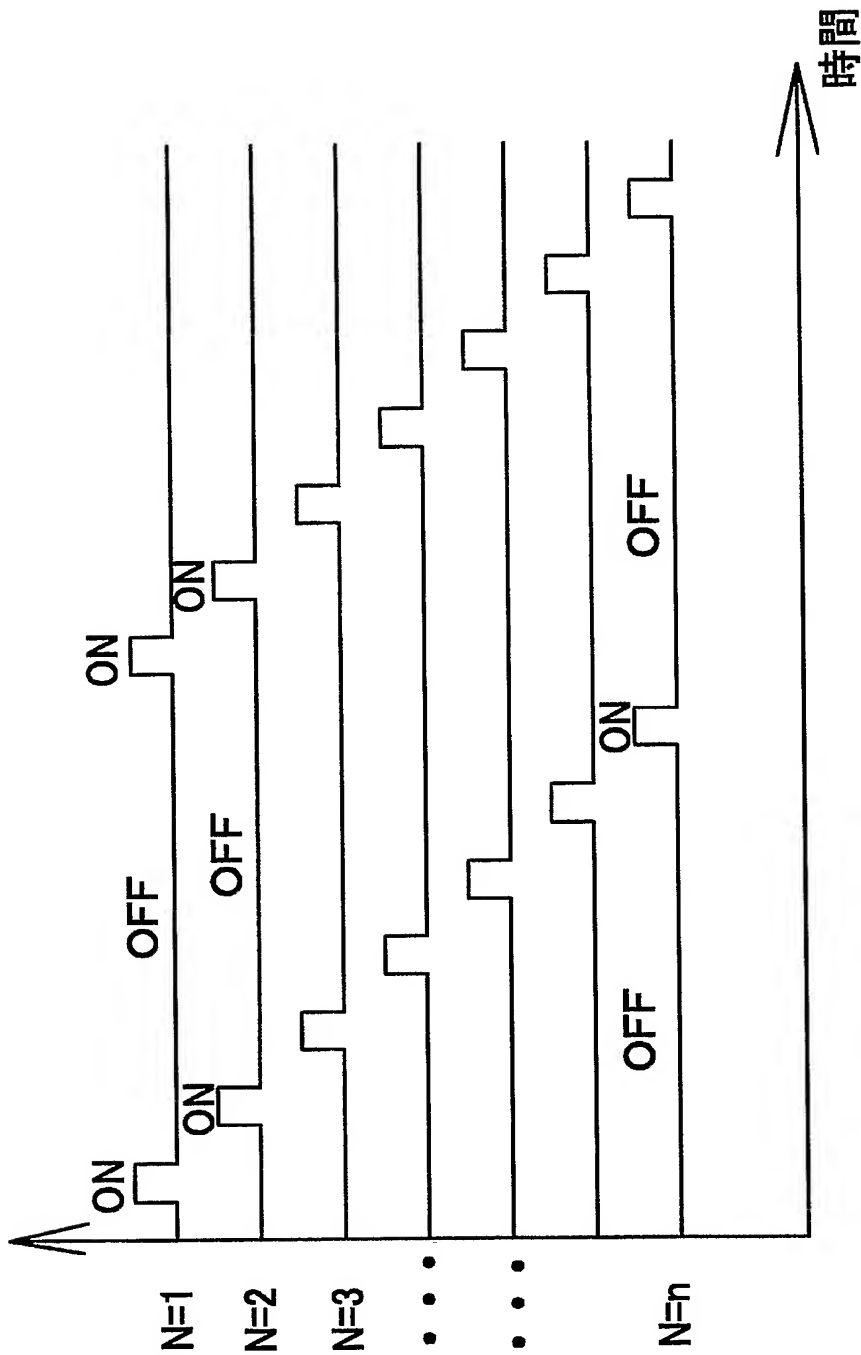
【図 14】



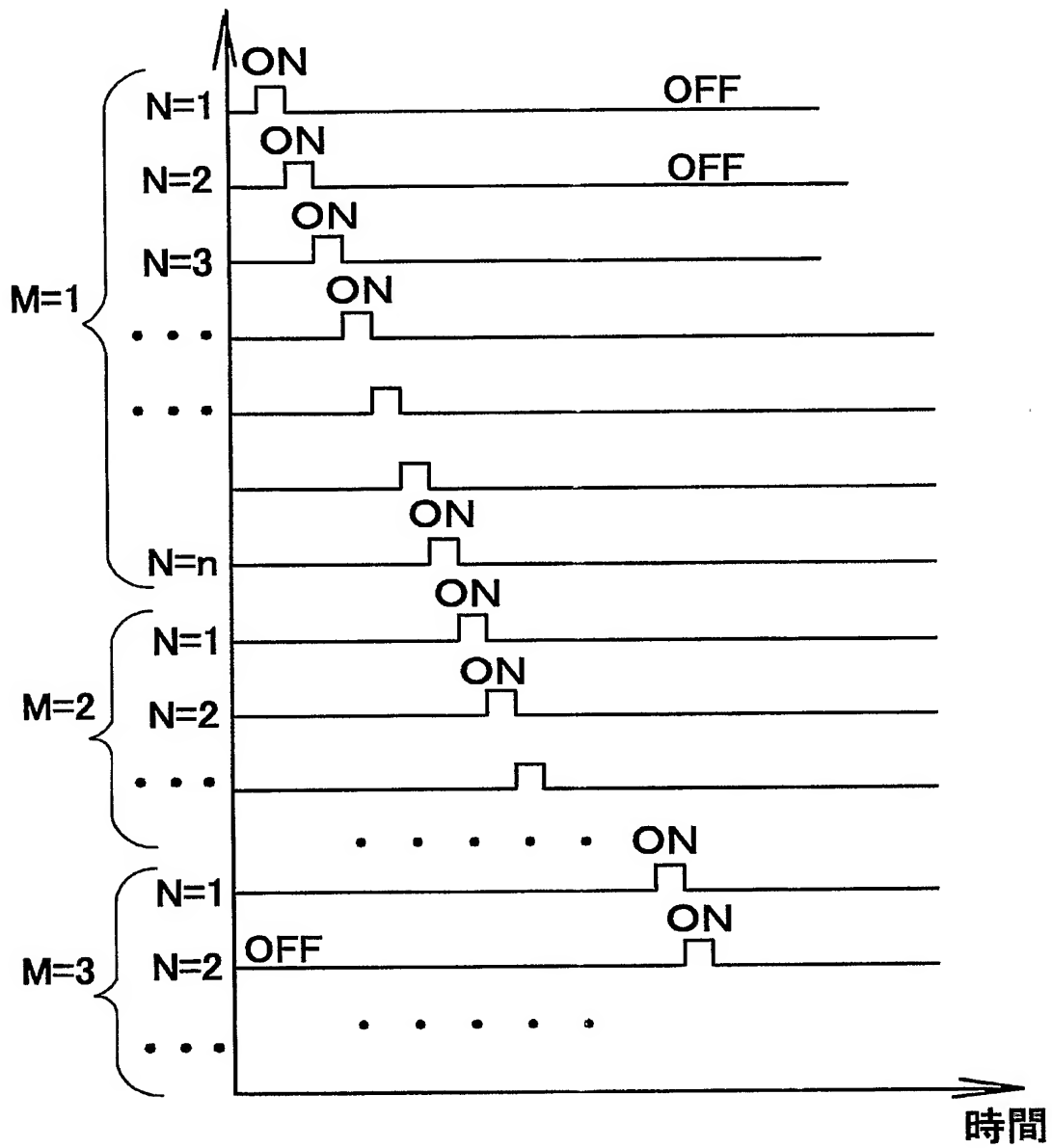
【図 15】



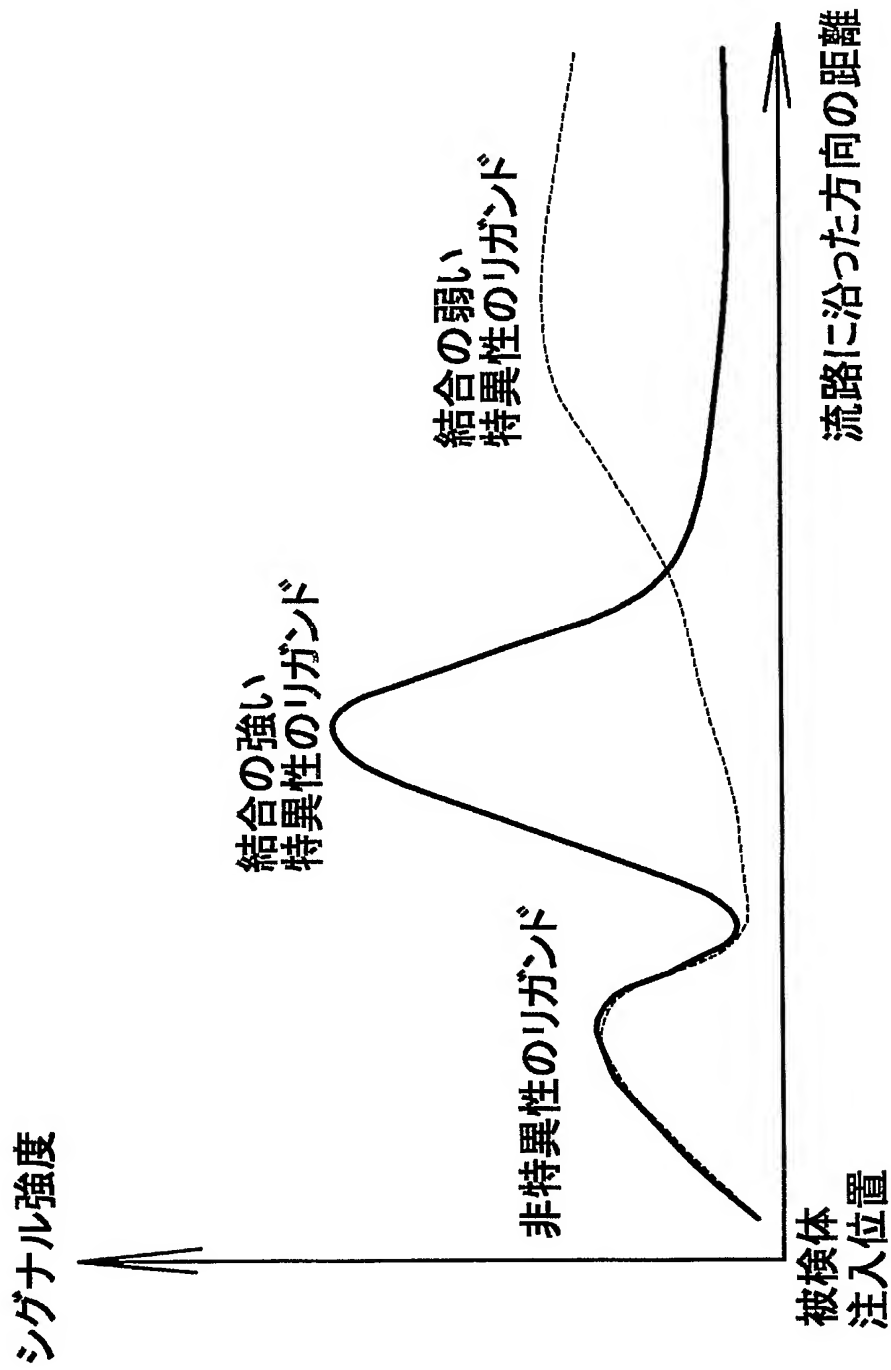
【図 16】



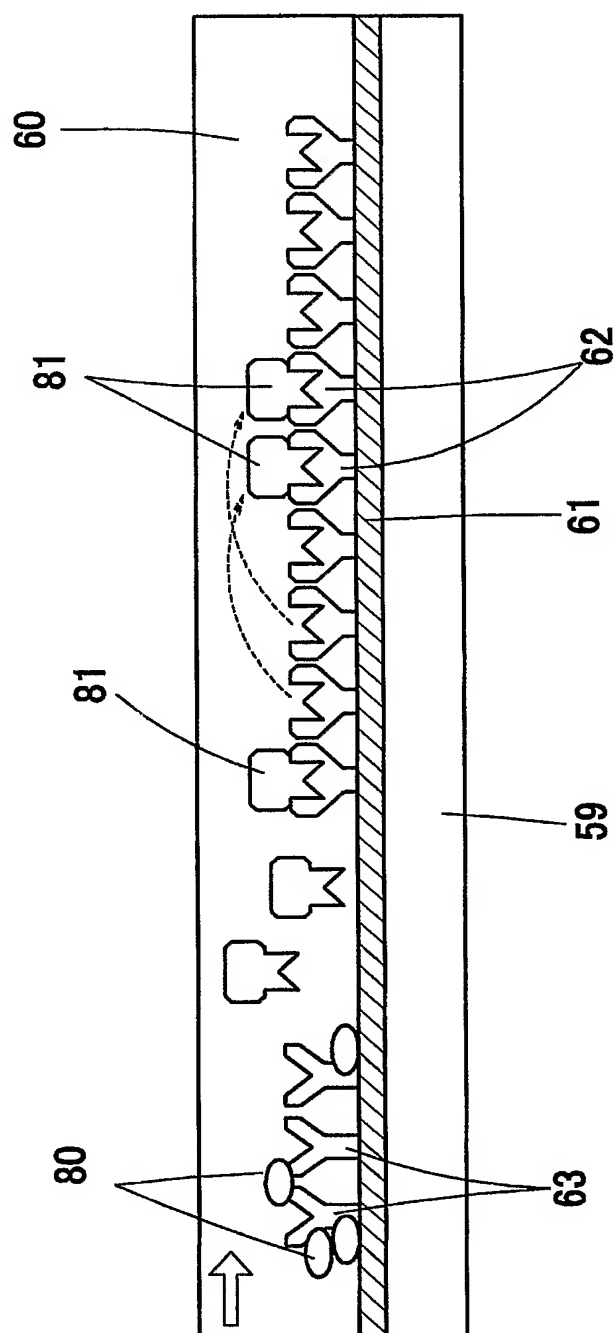
【図 17】



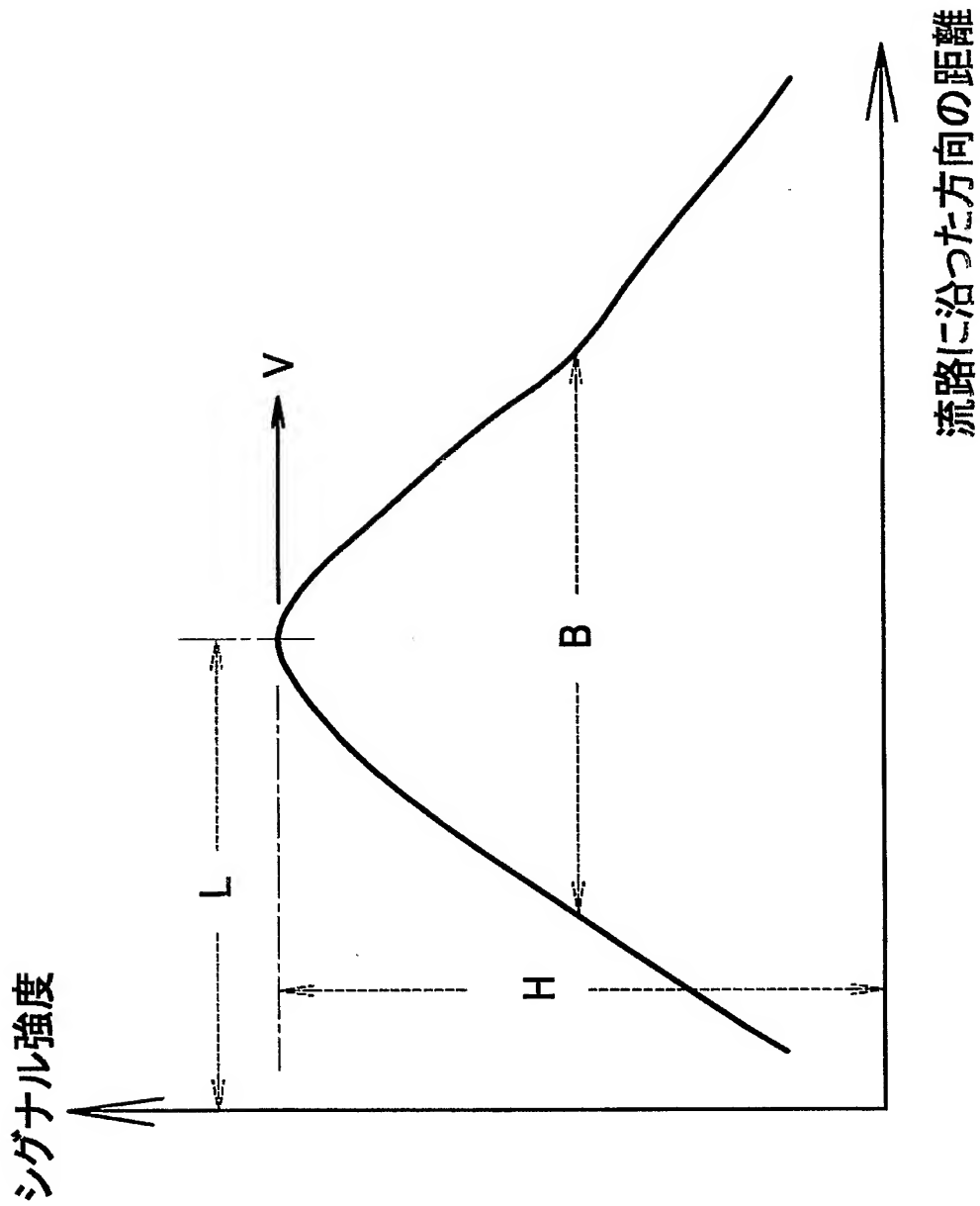
【図 18】



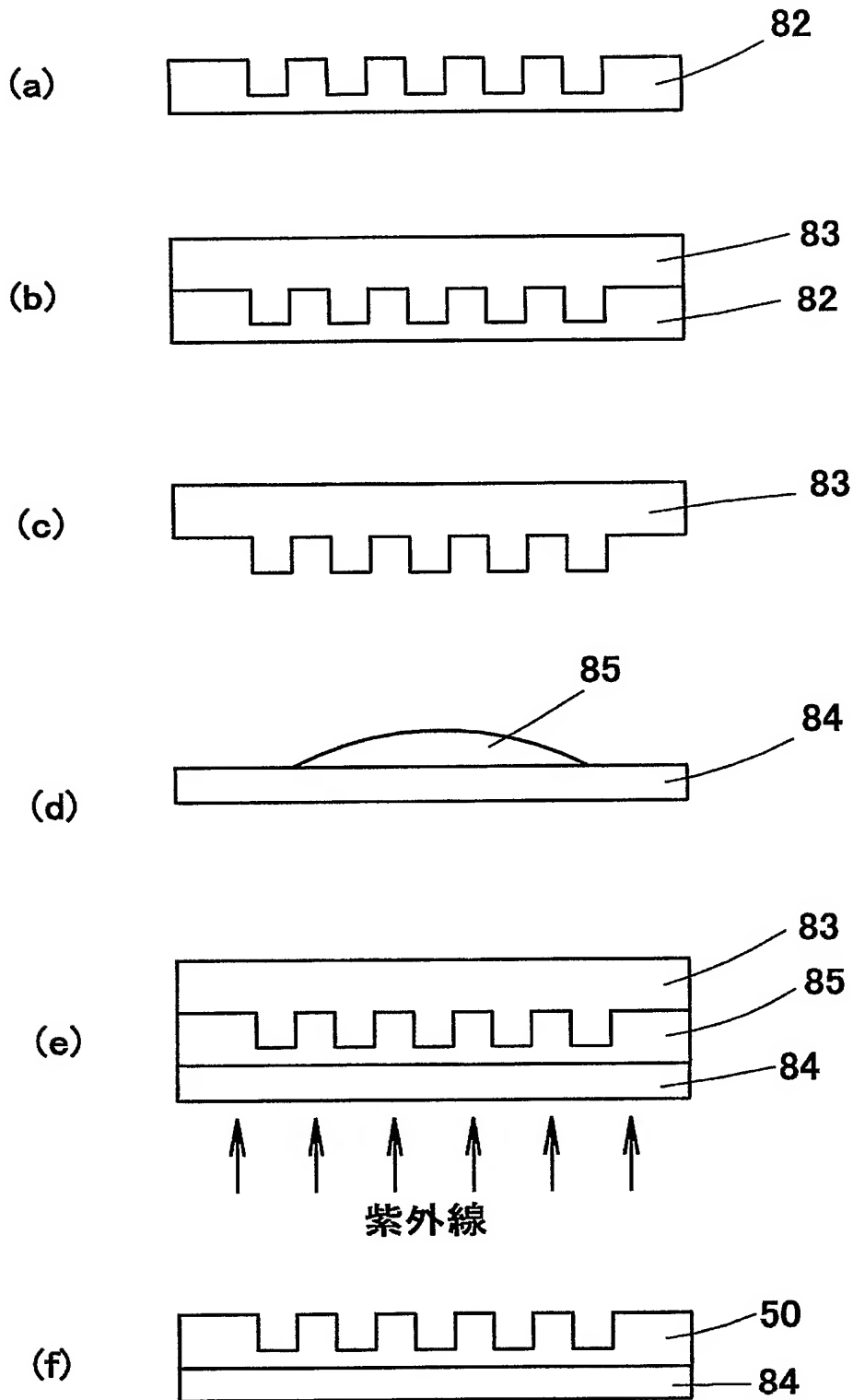
【図 19】



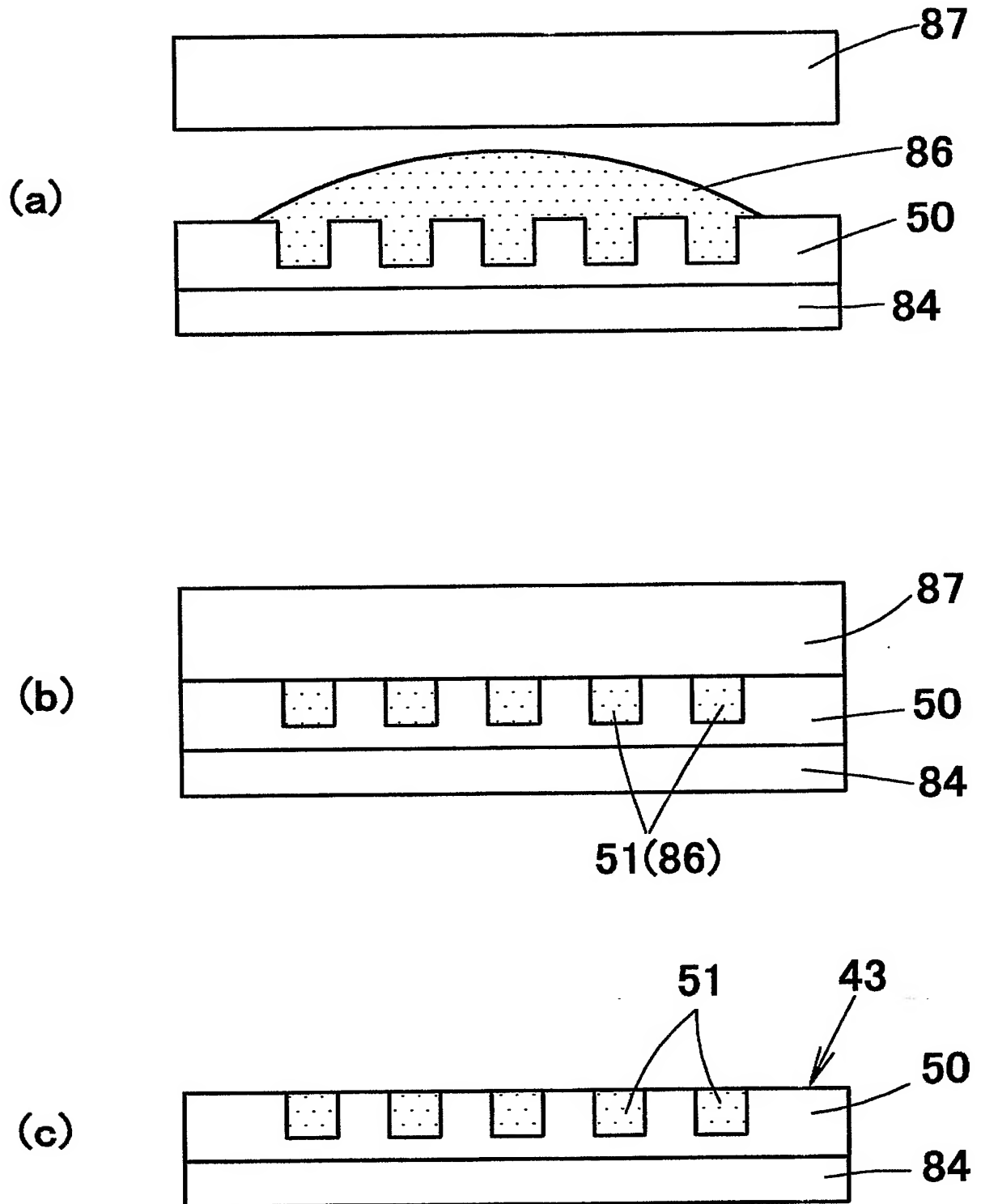
【図 20】



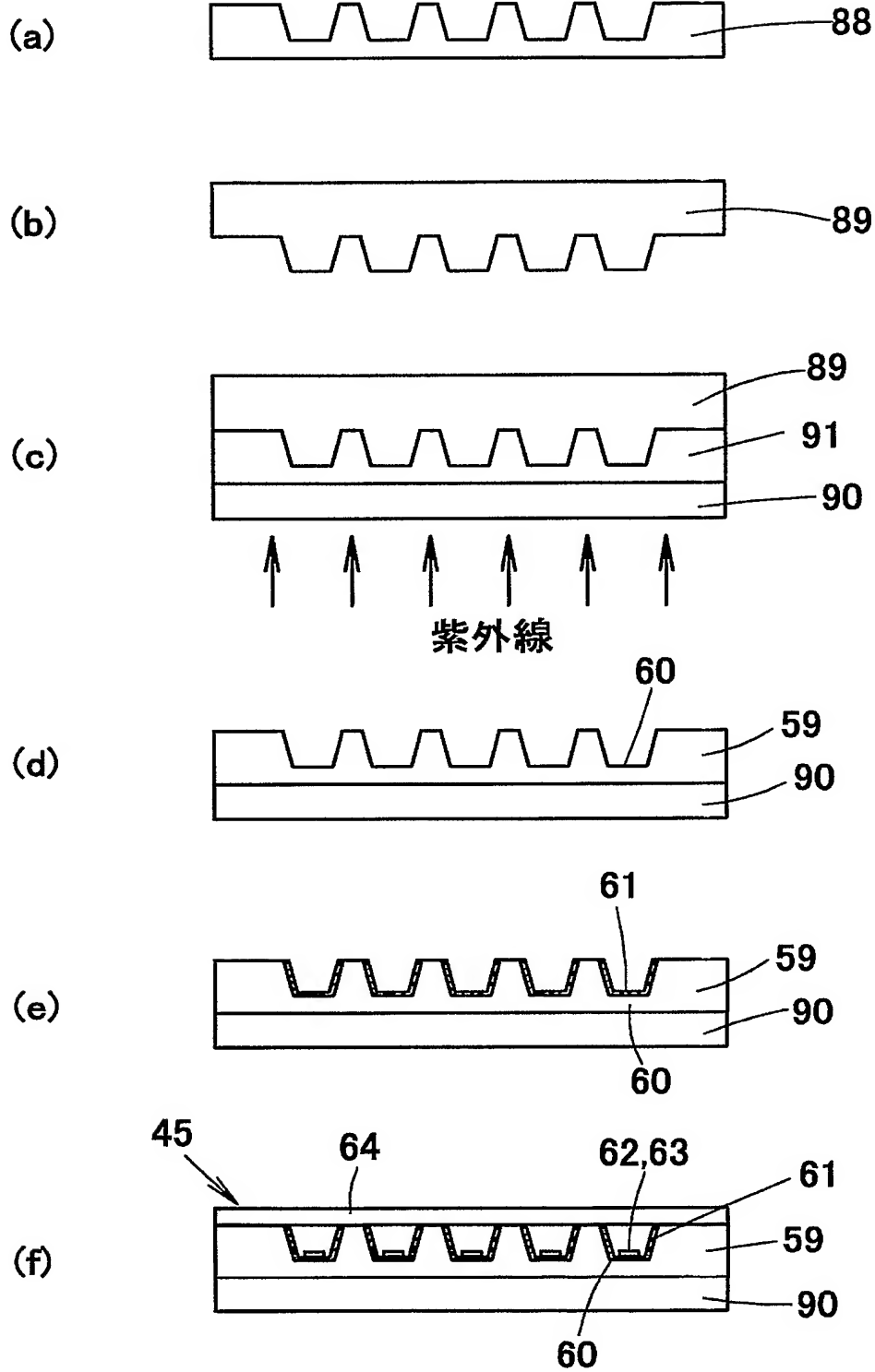
【図 21】



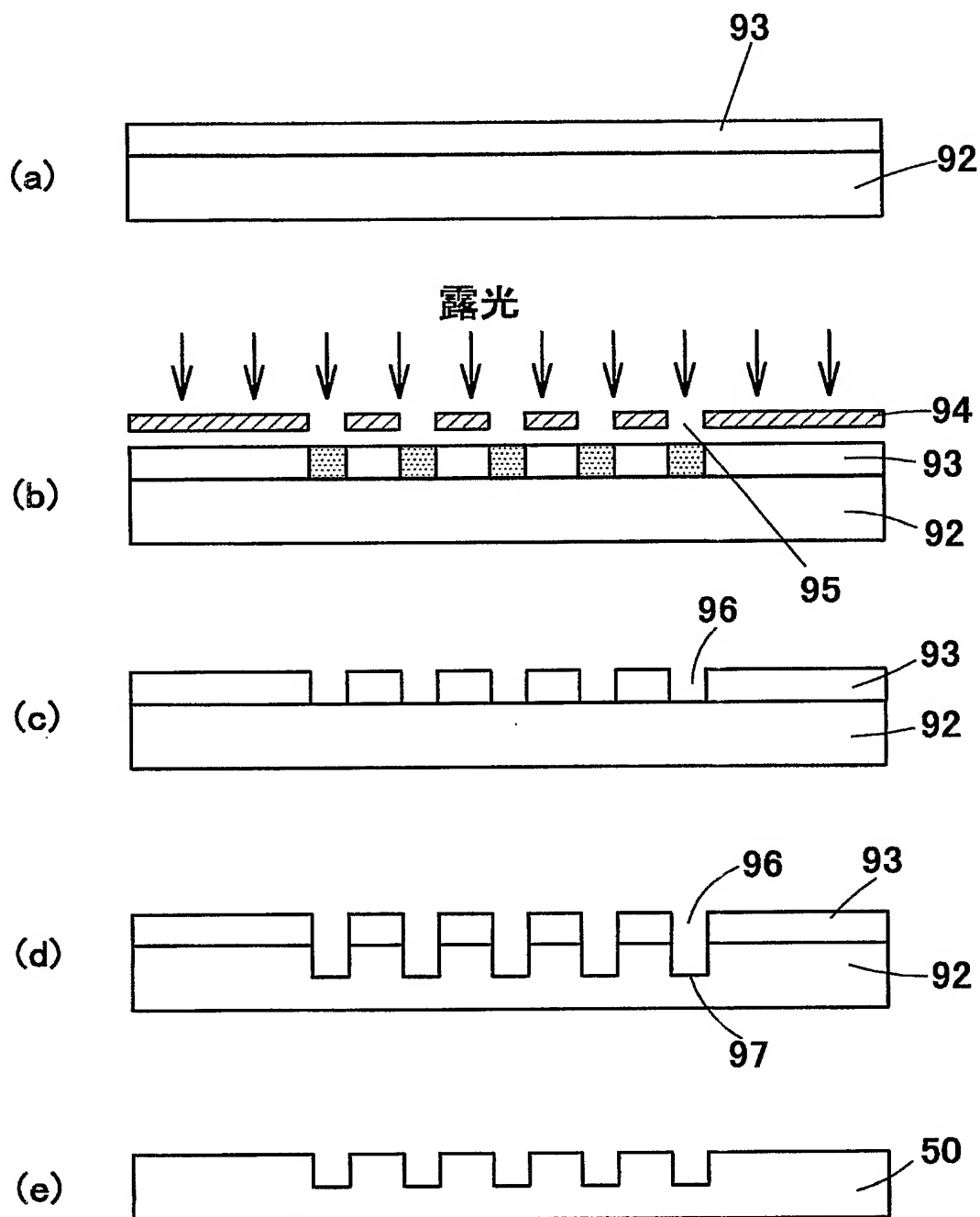
【図 22】



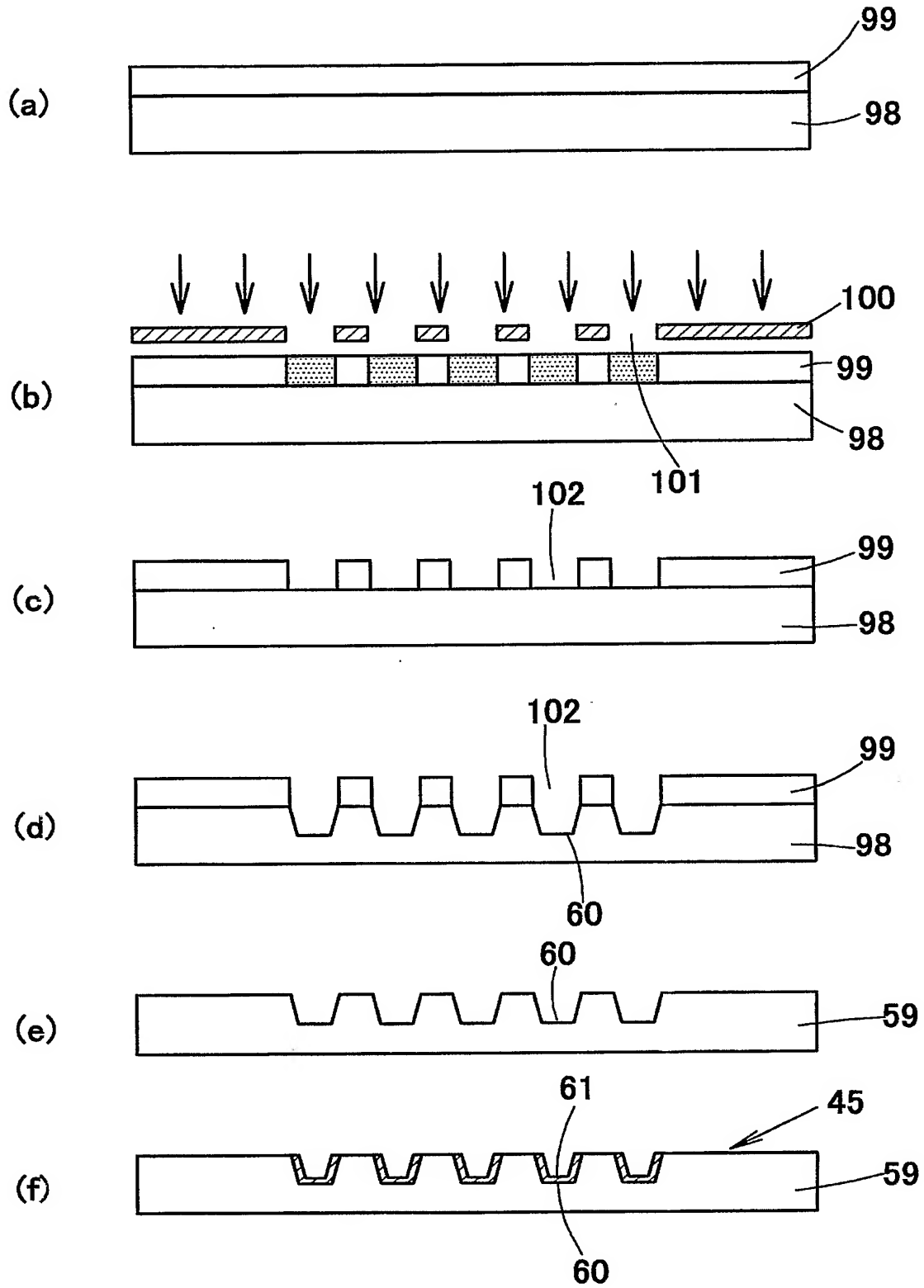
【図 23】



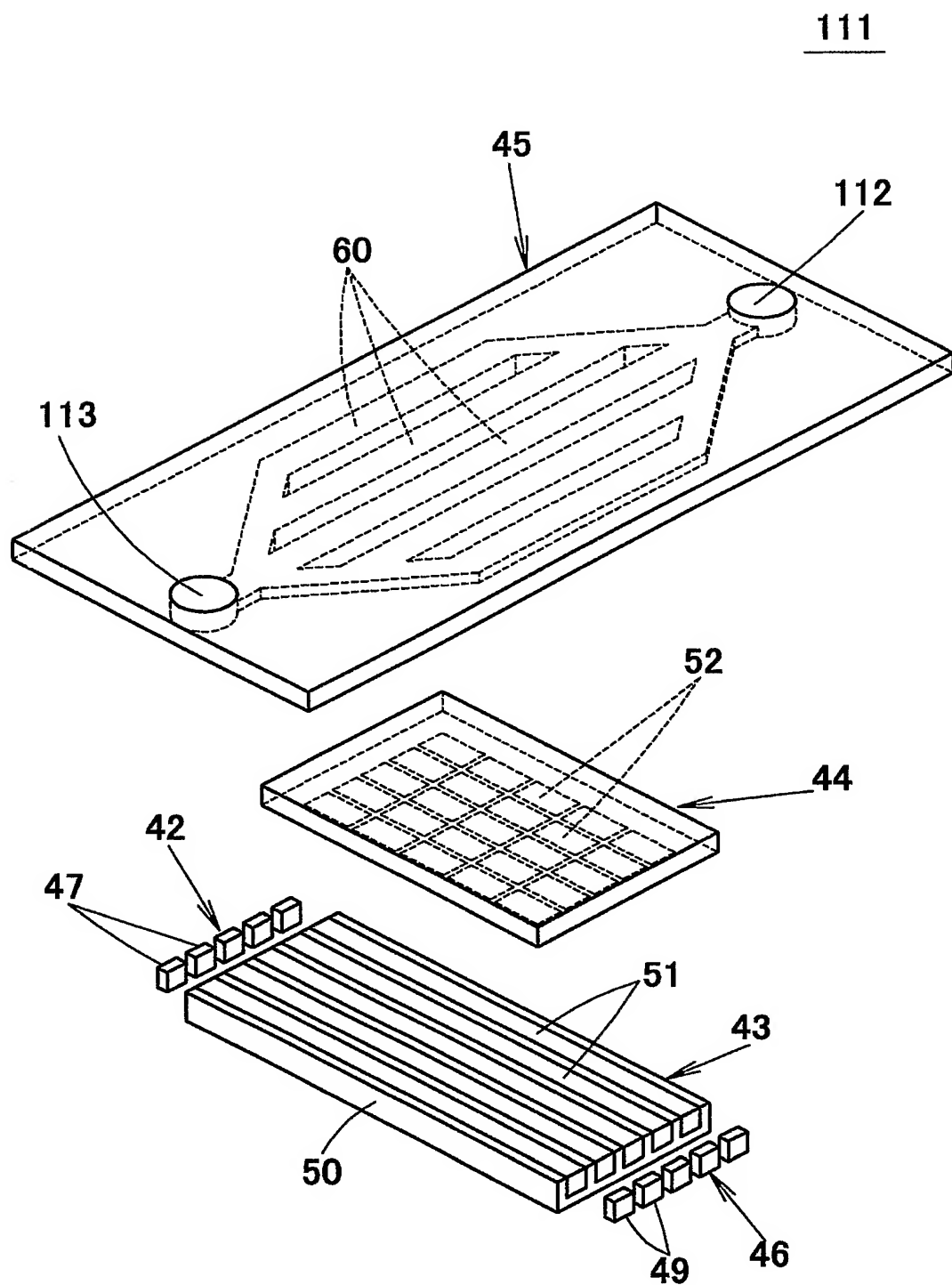
【図 24】



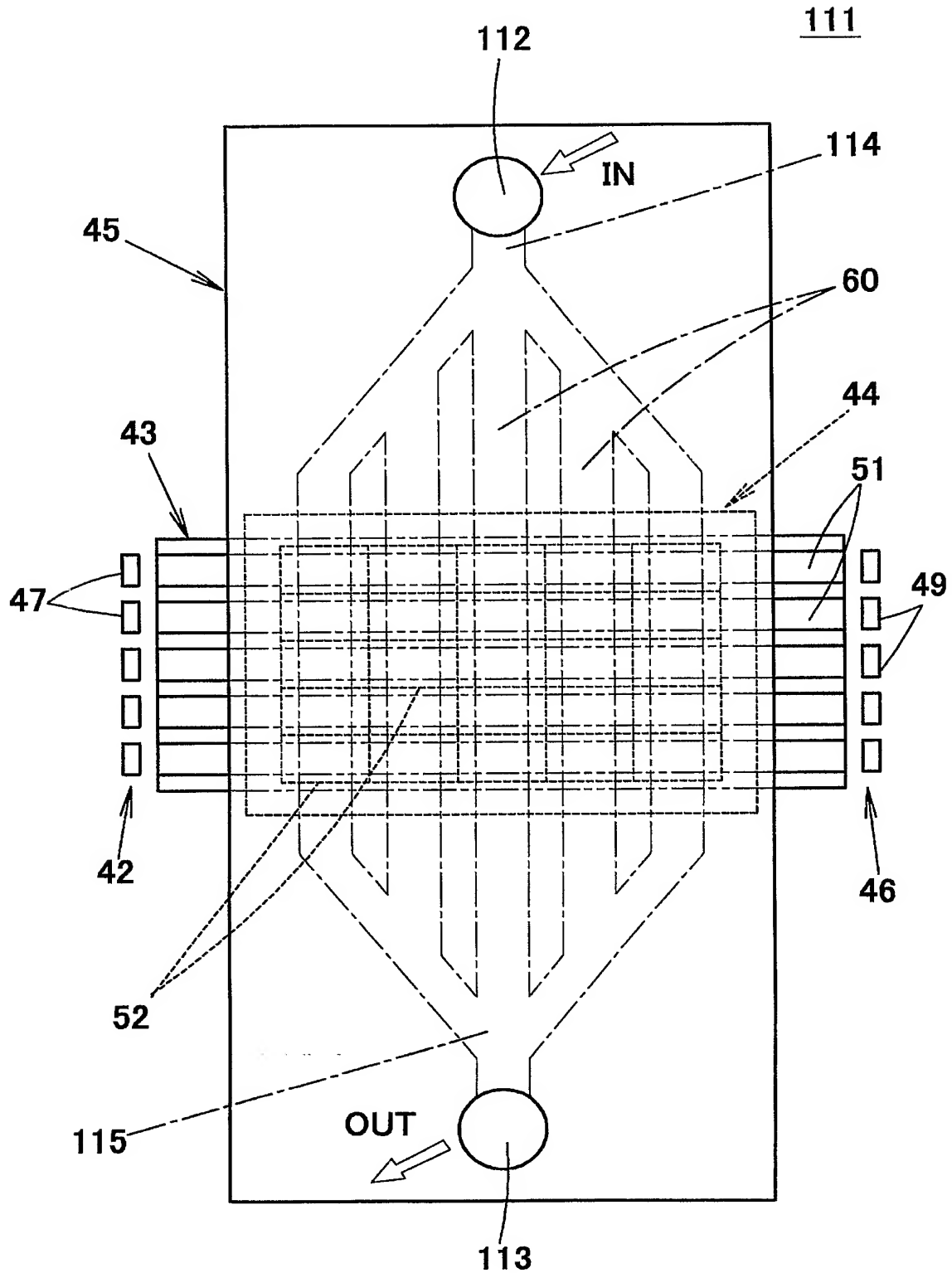
【図 25】



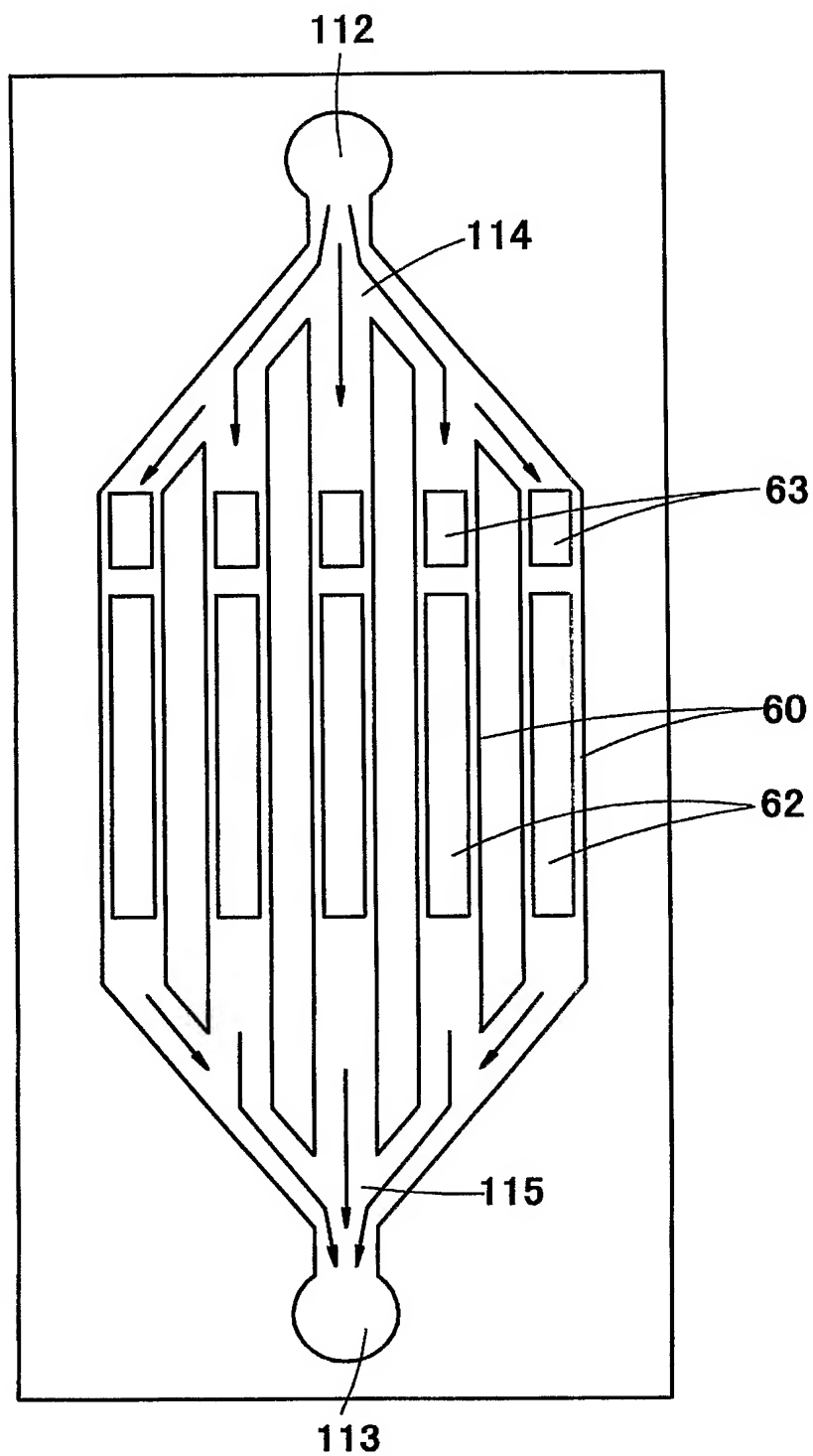
【図 26】



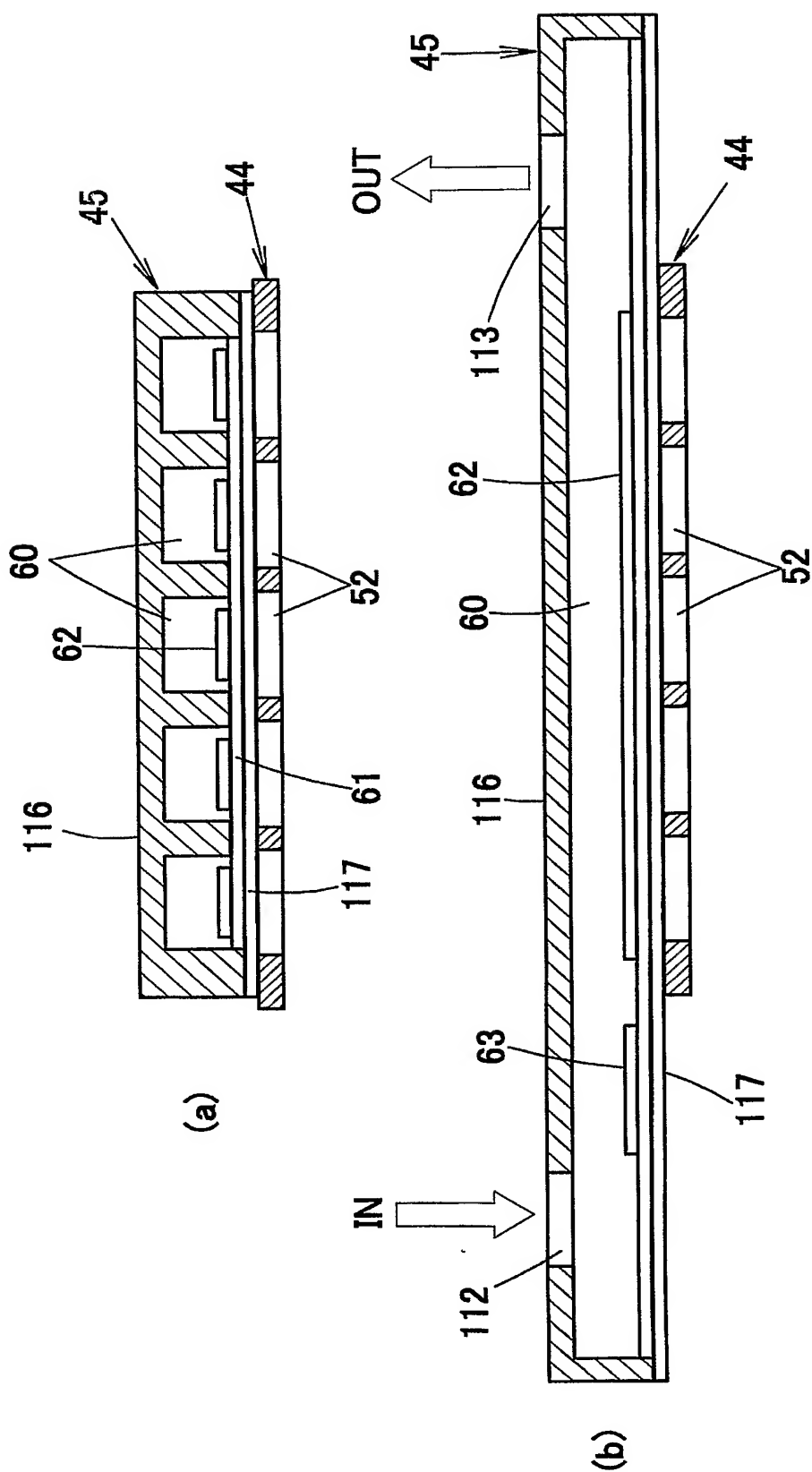
【図 27】



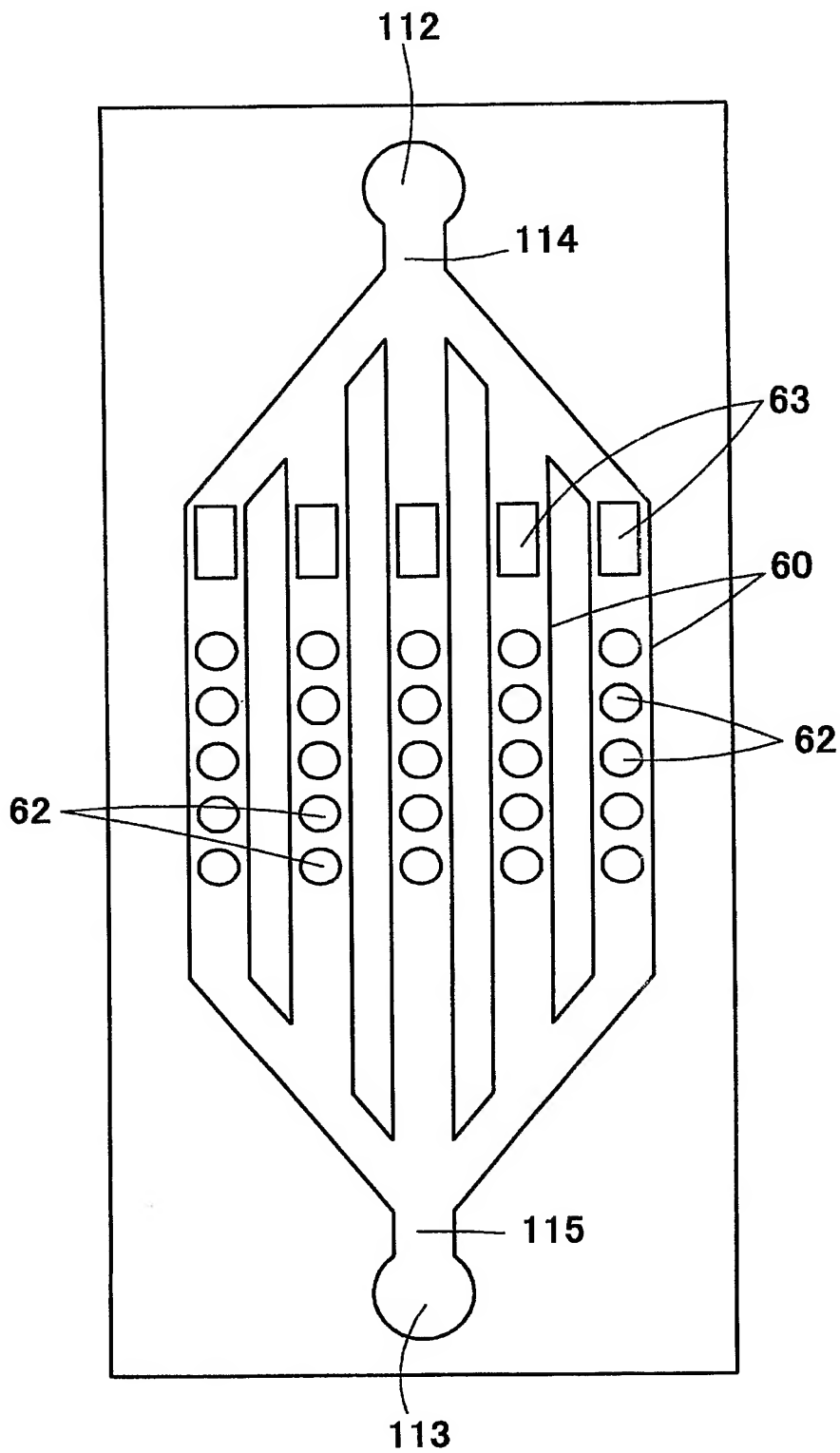
【図 28】



【図 29】

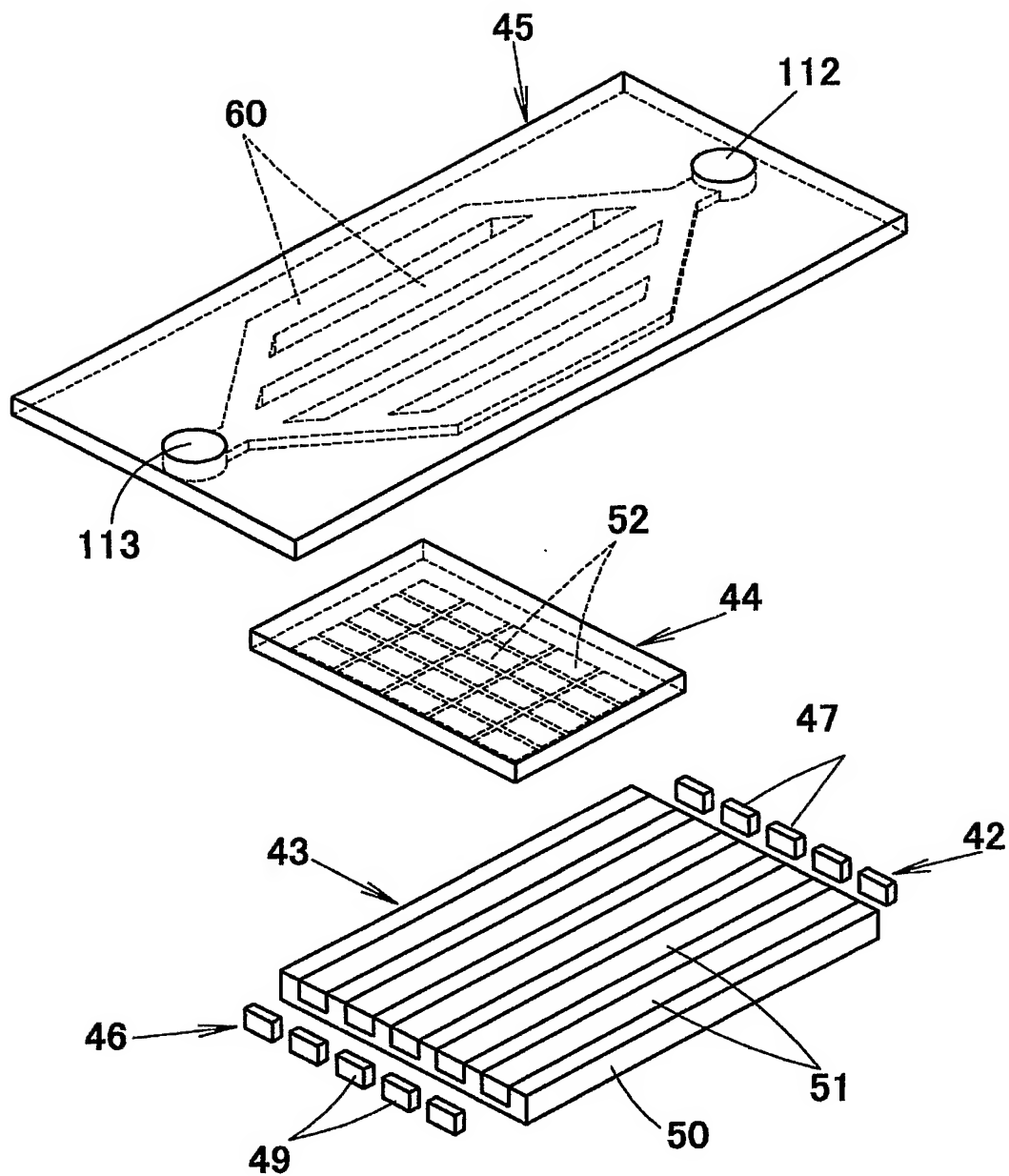


【図 30】



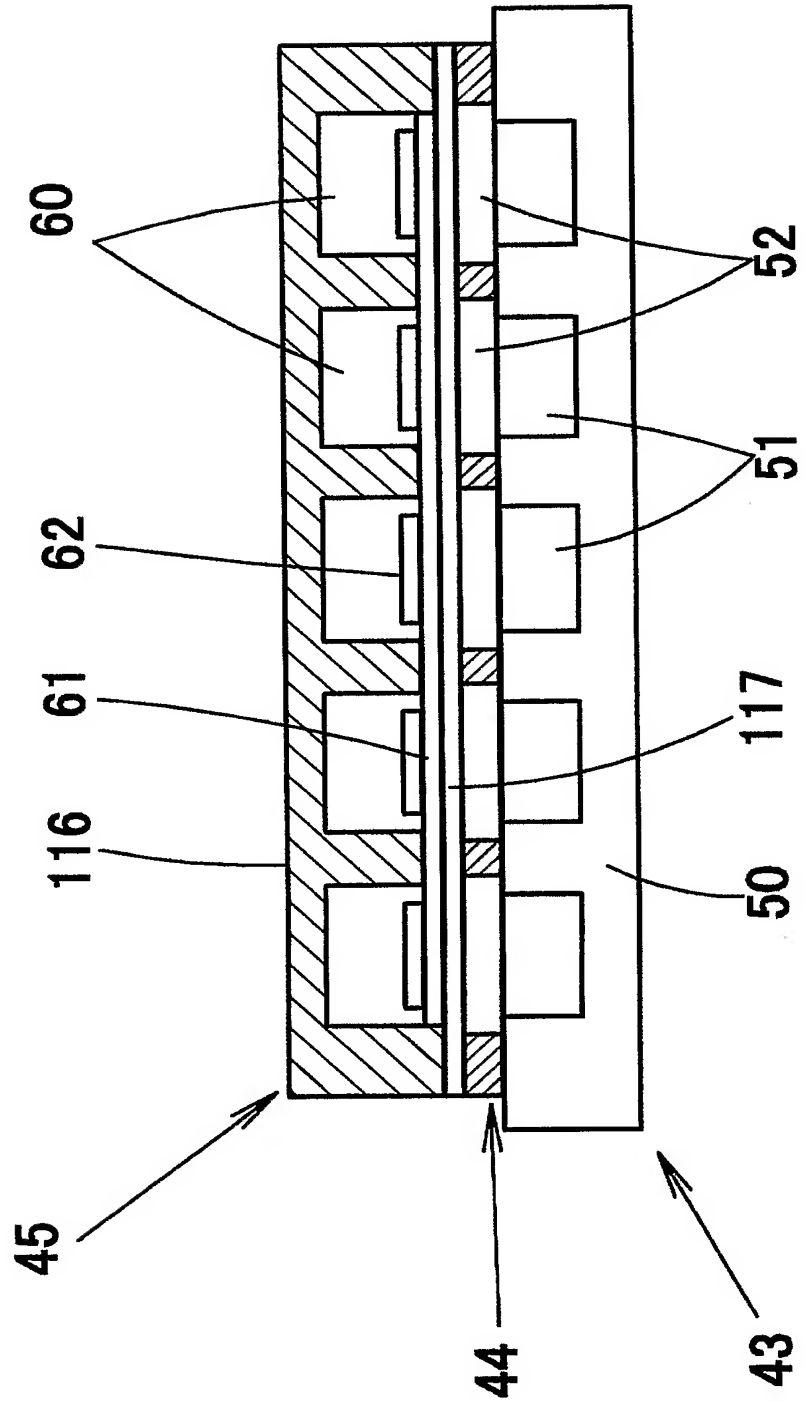
【図 31】

121



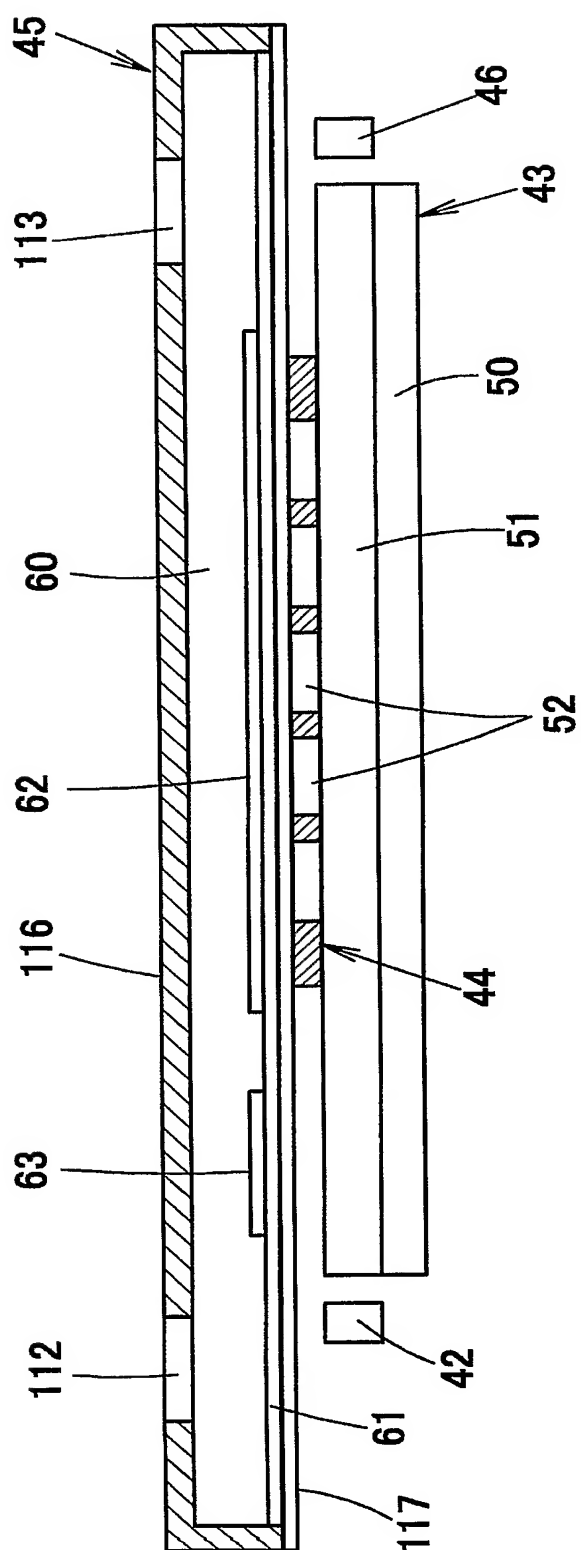
【図 32】

121

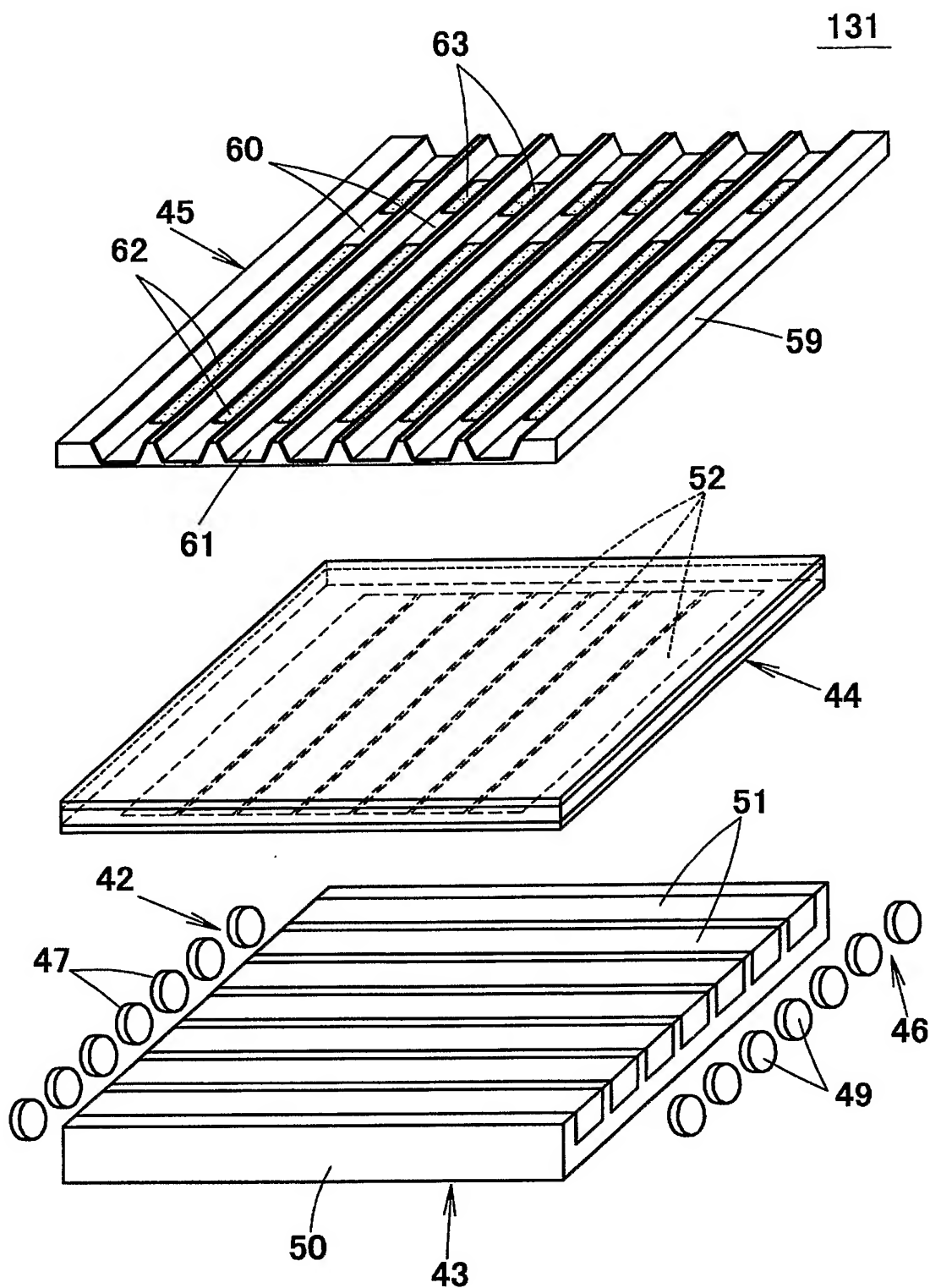


【图 3 3】

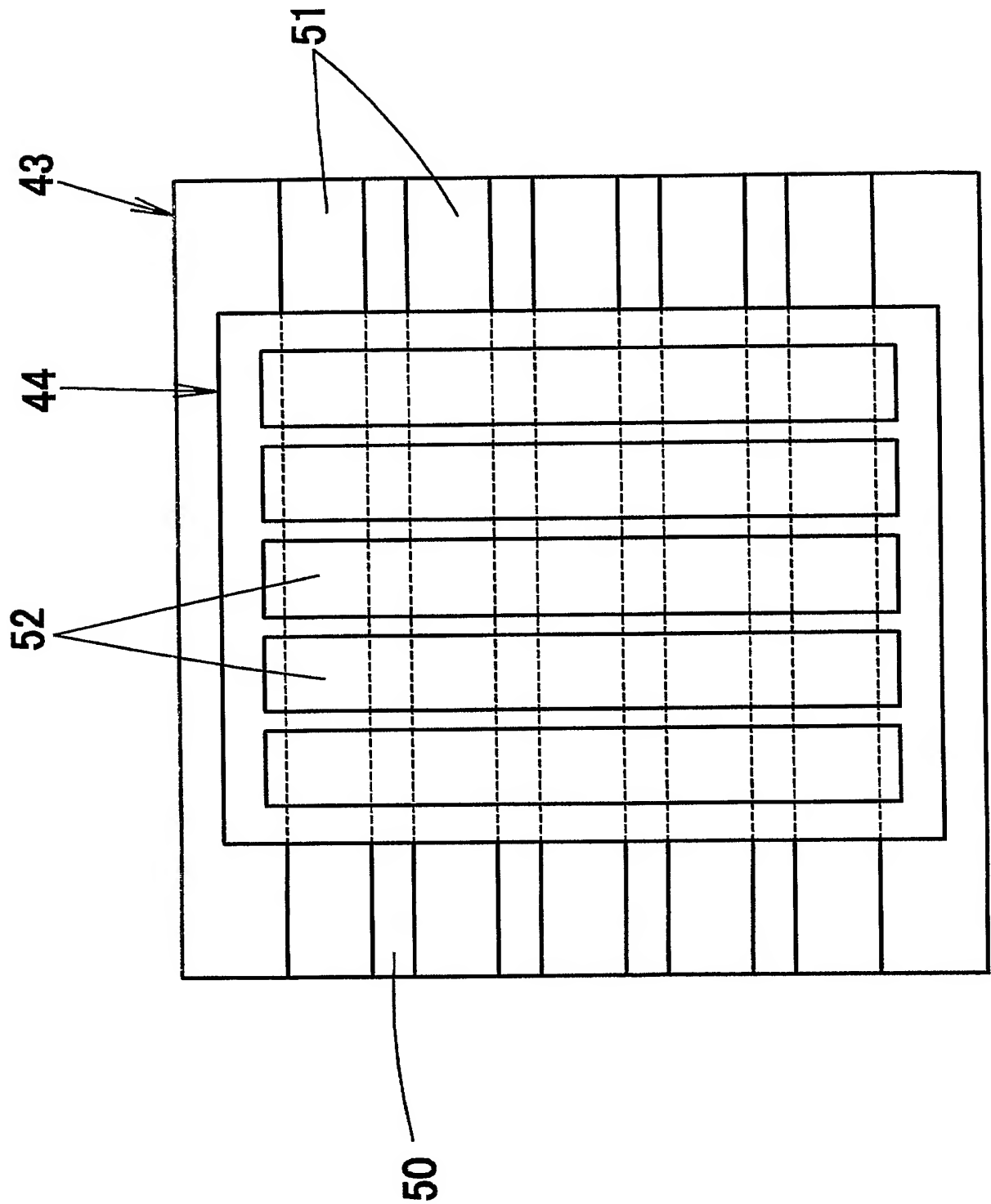
121



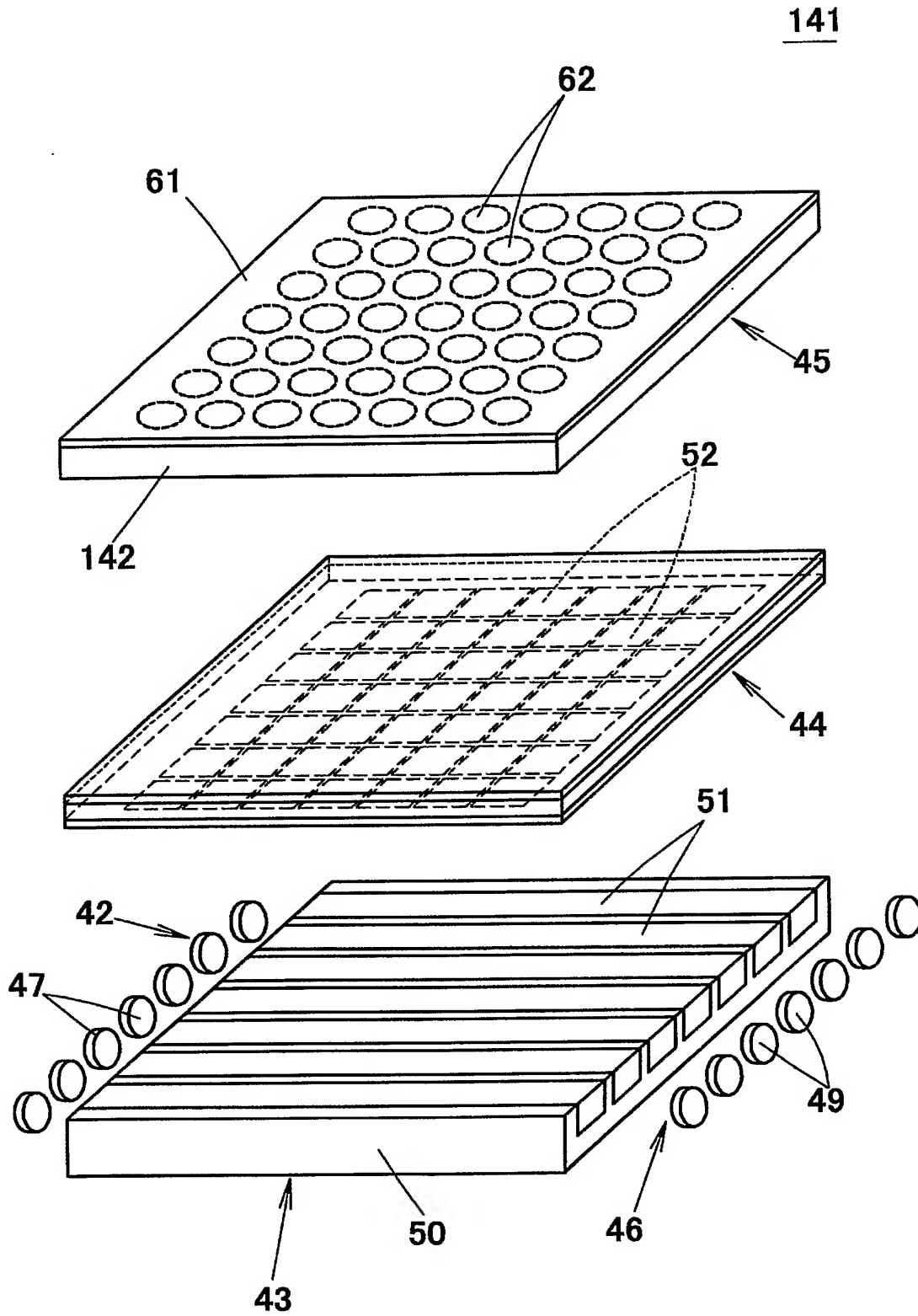
【図 34】



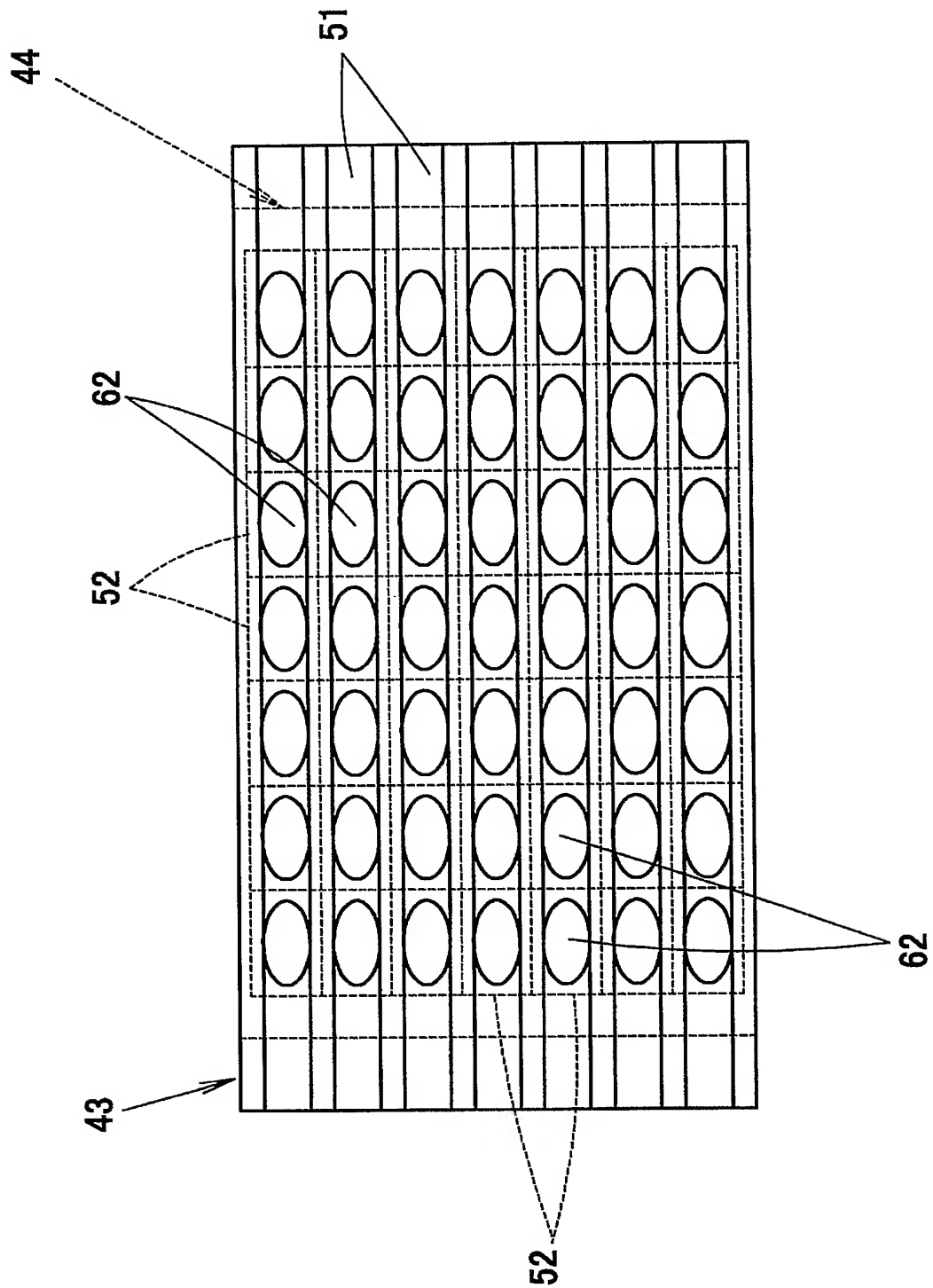
【図 35】



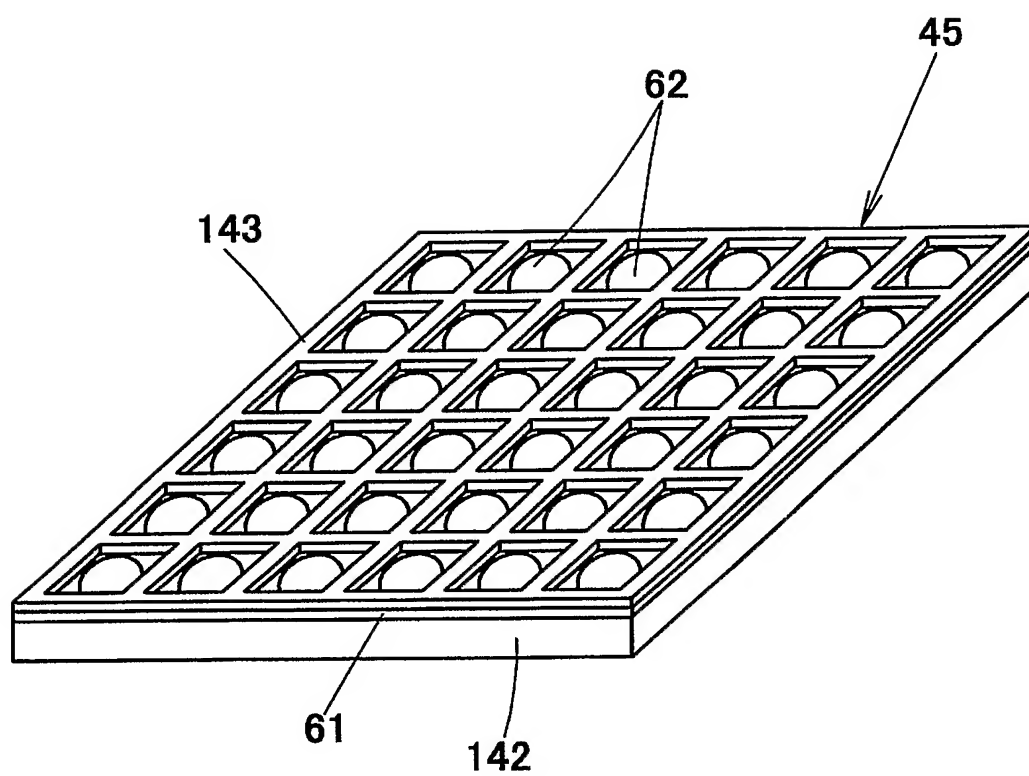
【図 36】



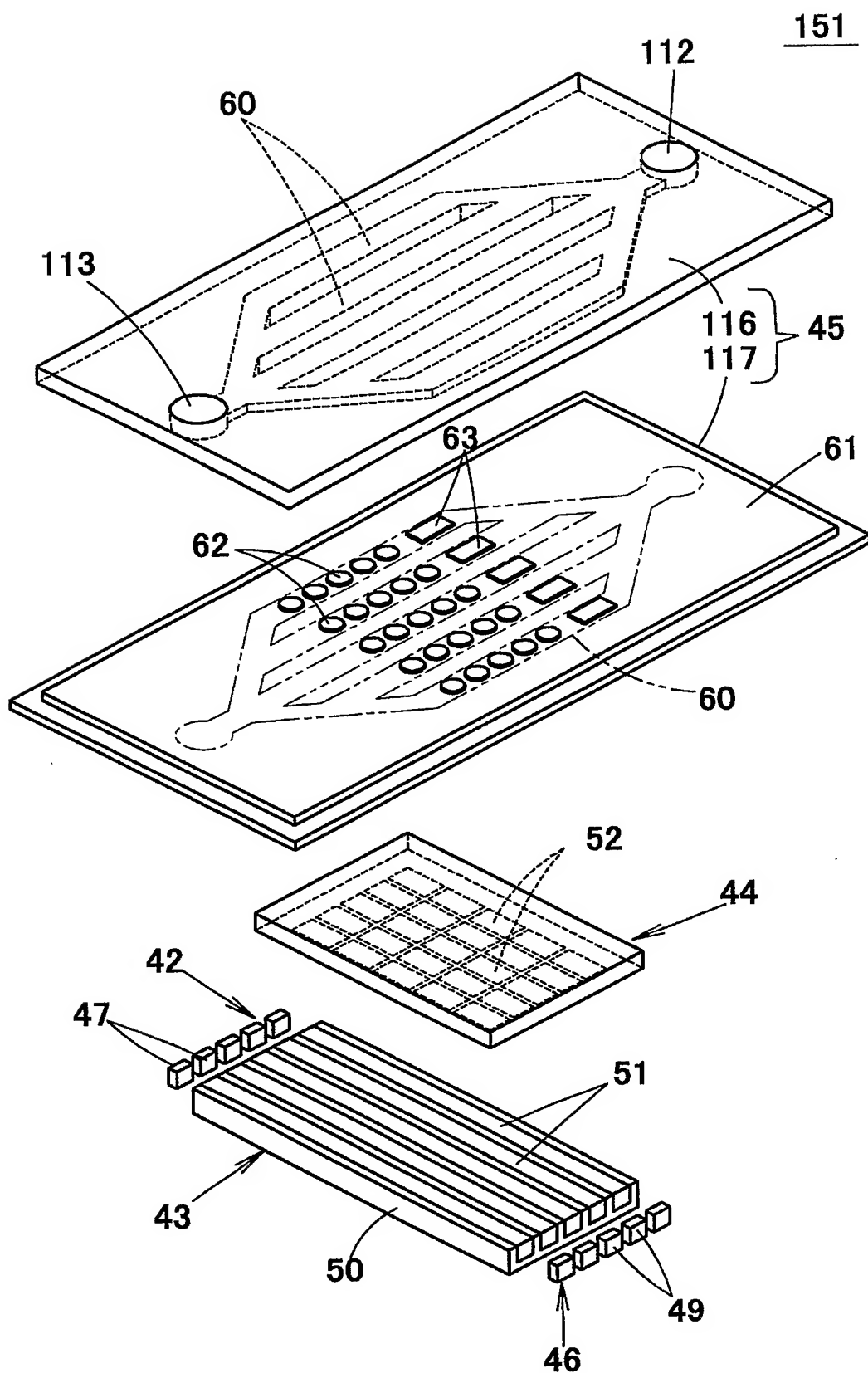
【図 37】



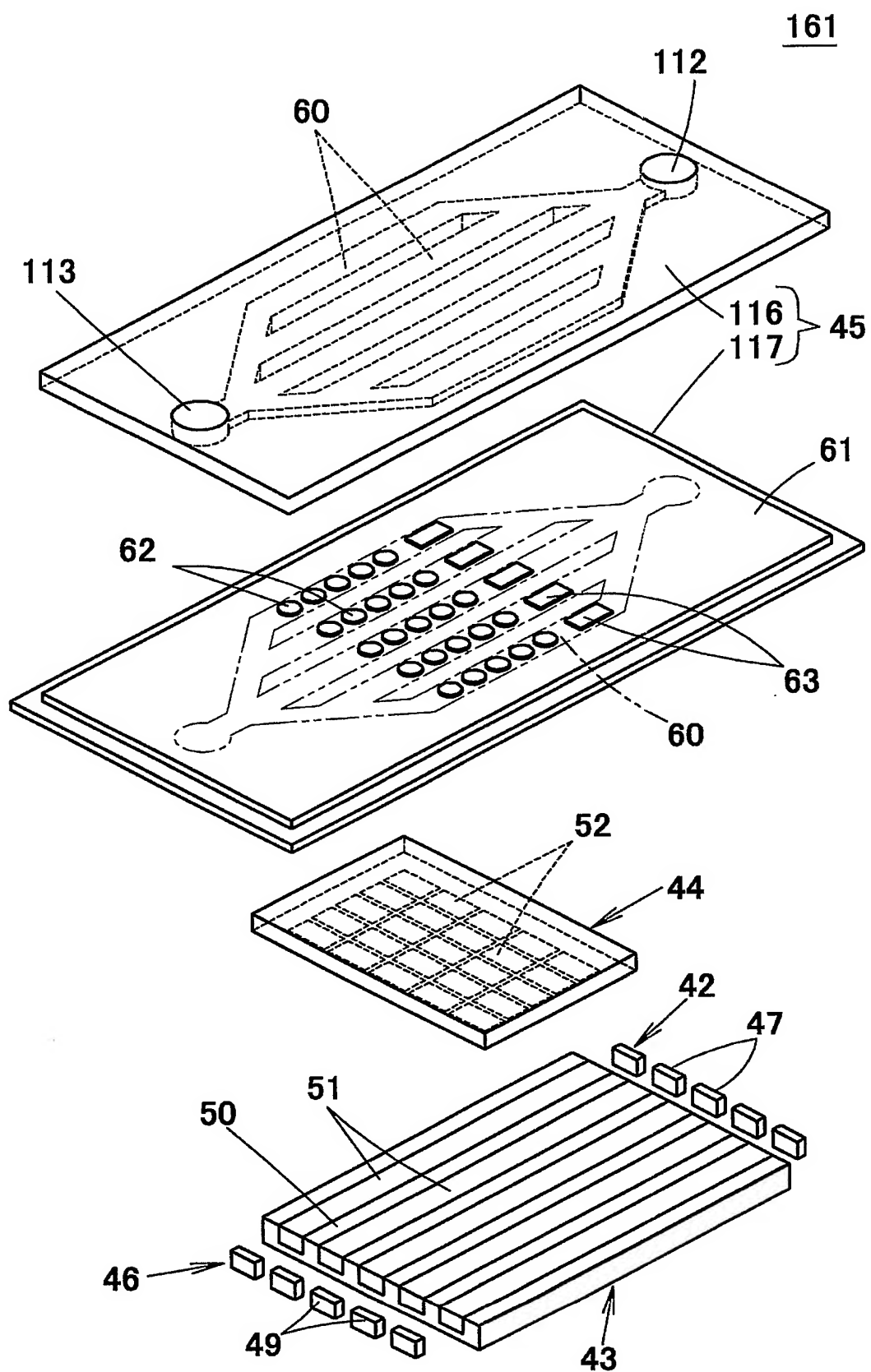
【図 38】



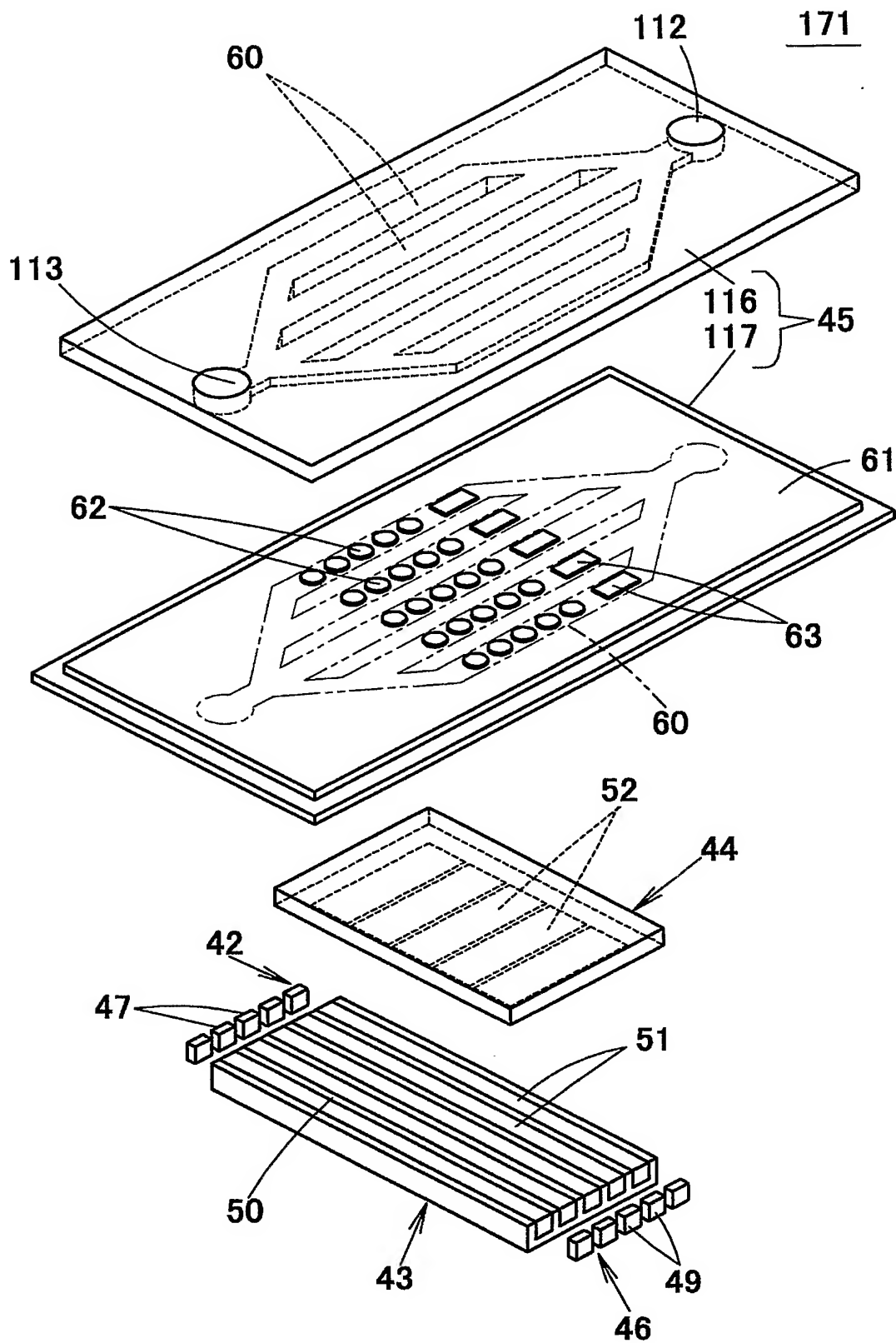
【図 39】



【図 40】

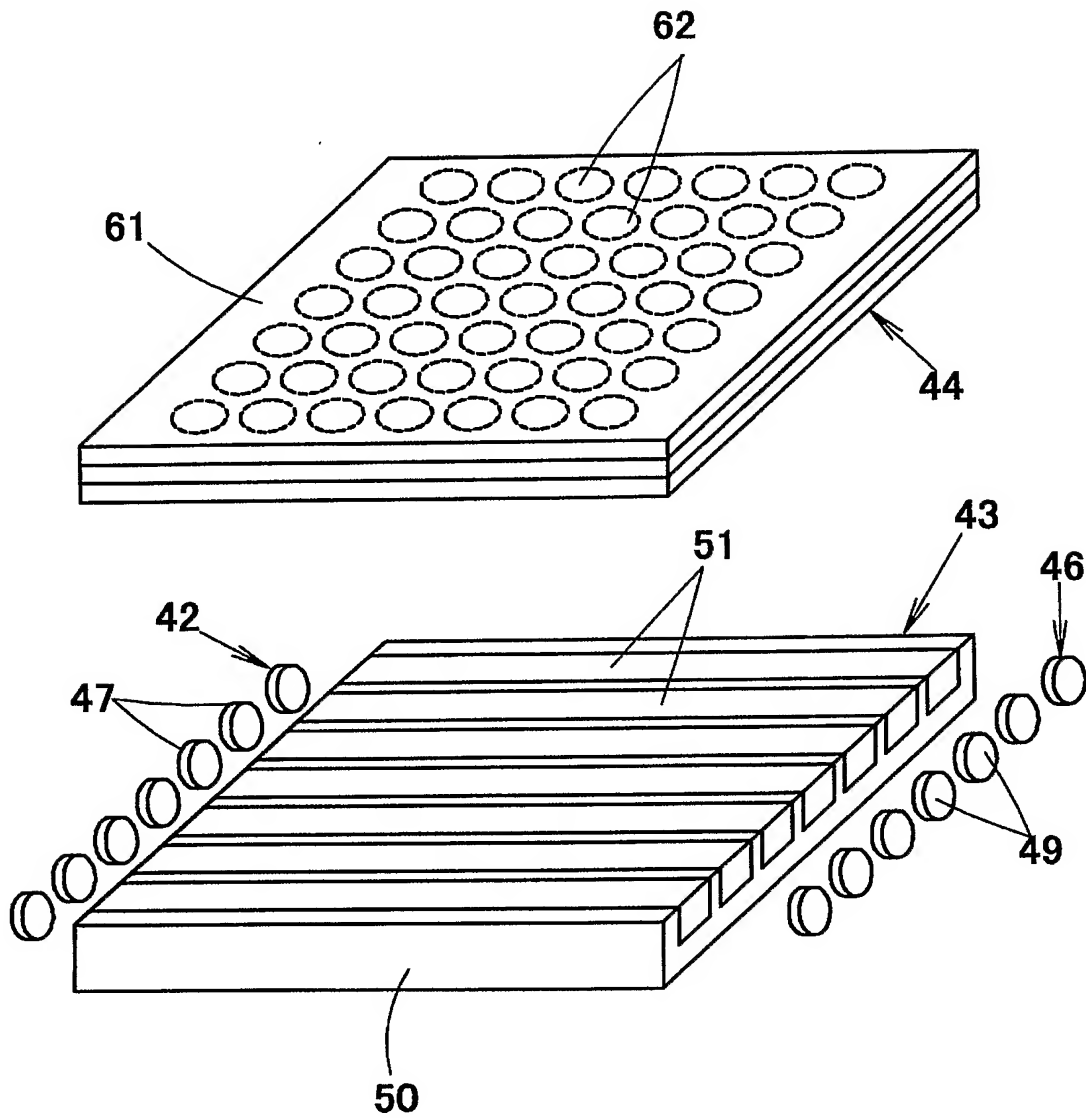


【図 4 1】

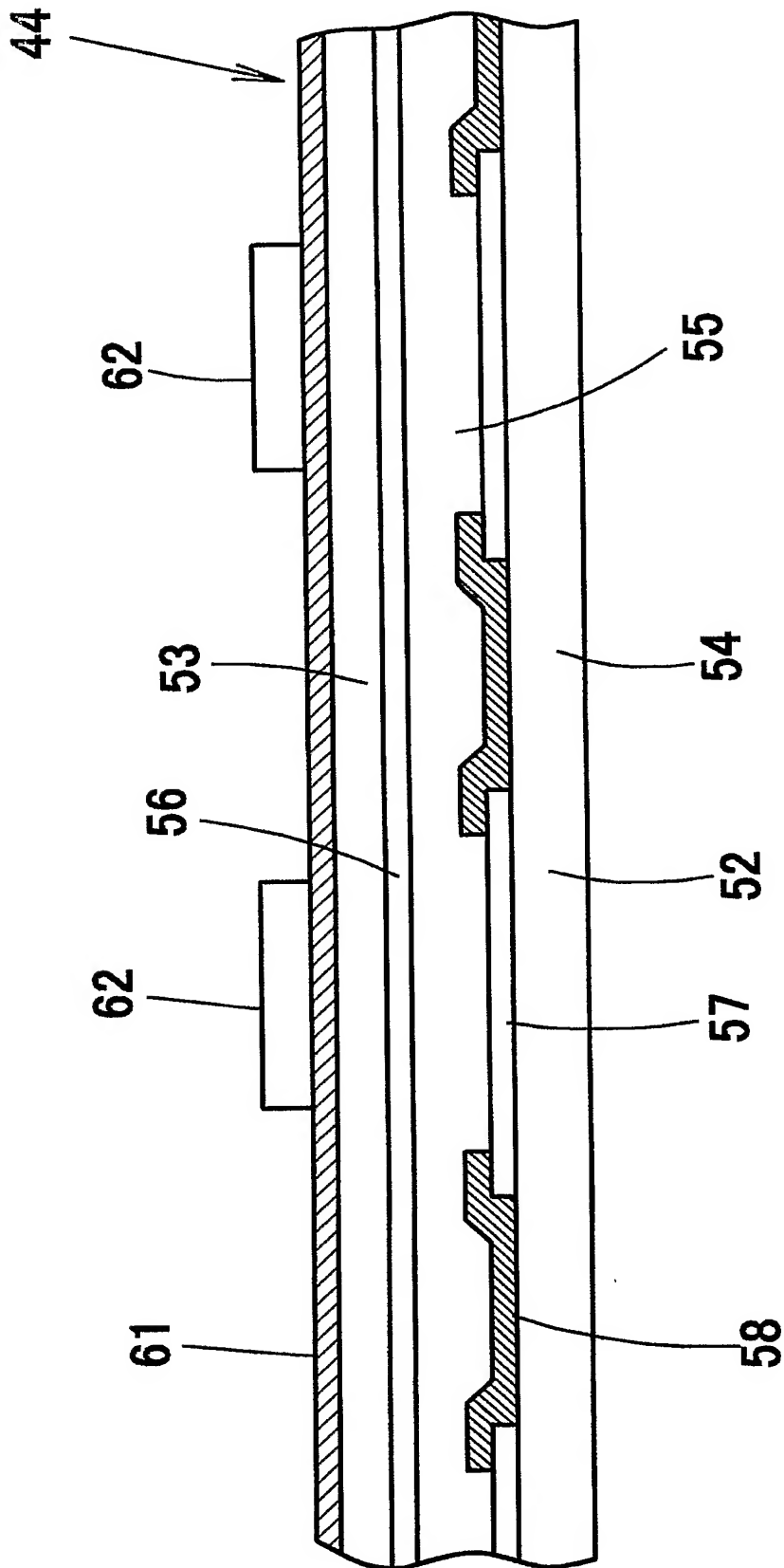


【図 4 2】

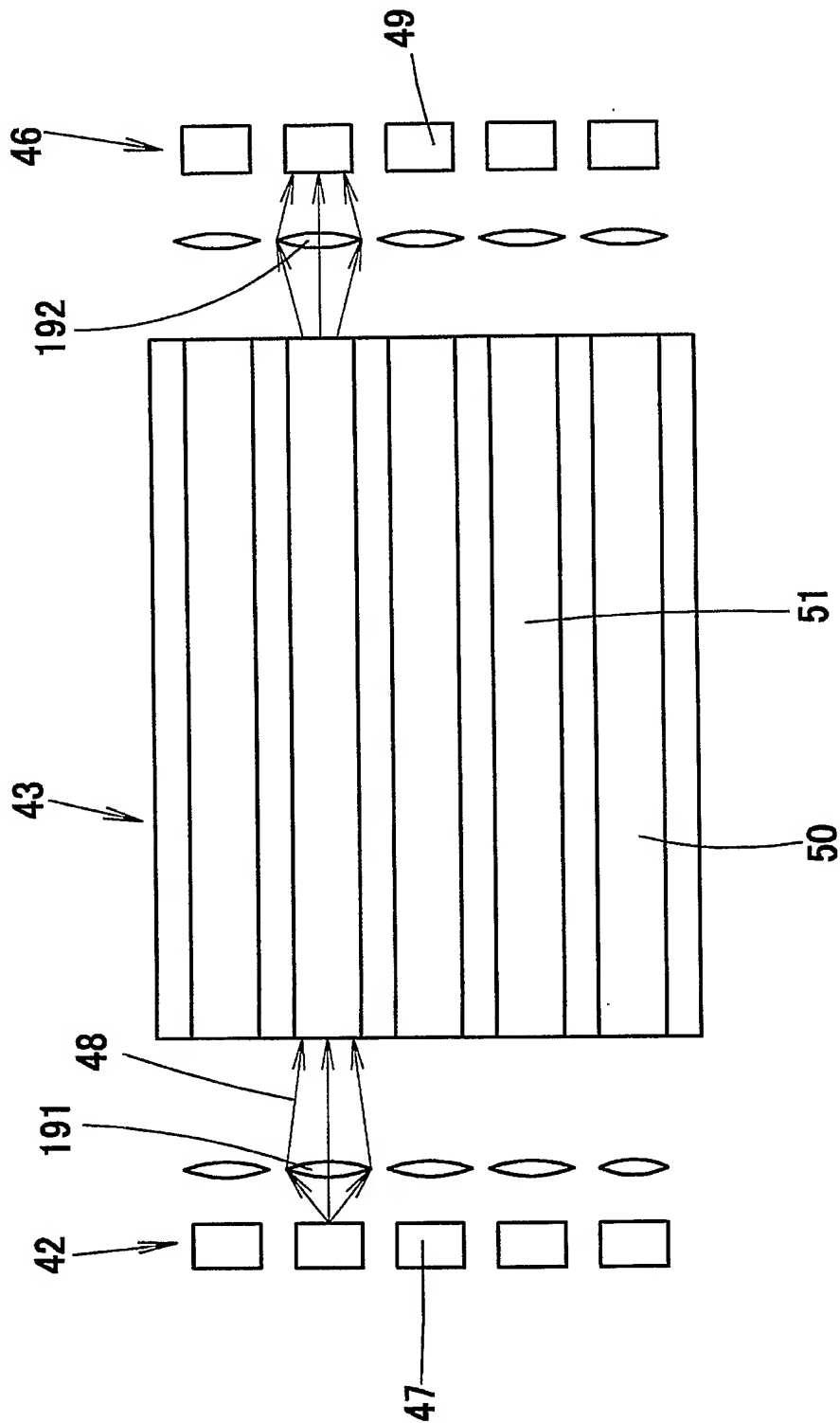
181



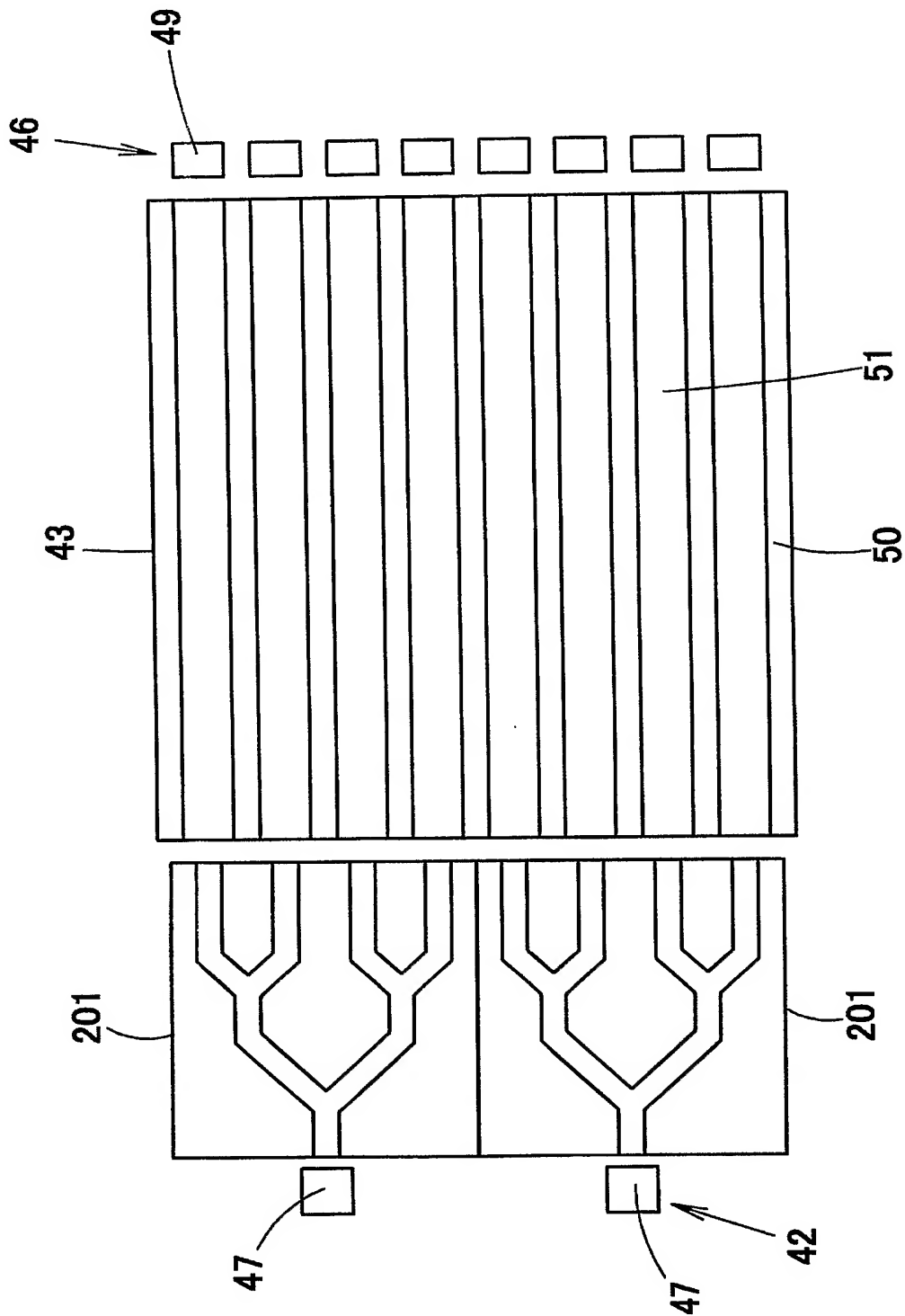
【図 43】



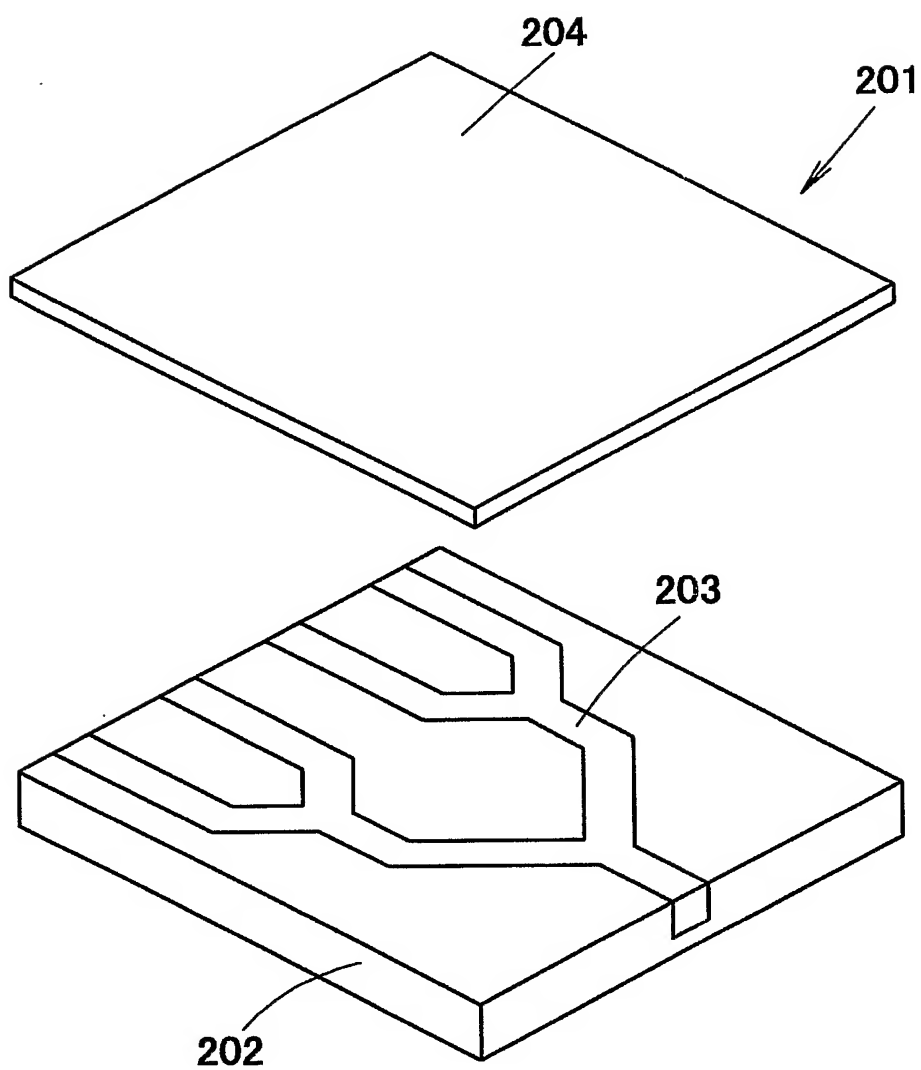
【図 44】



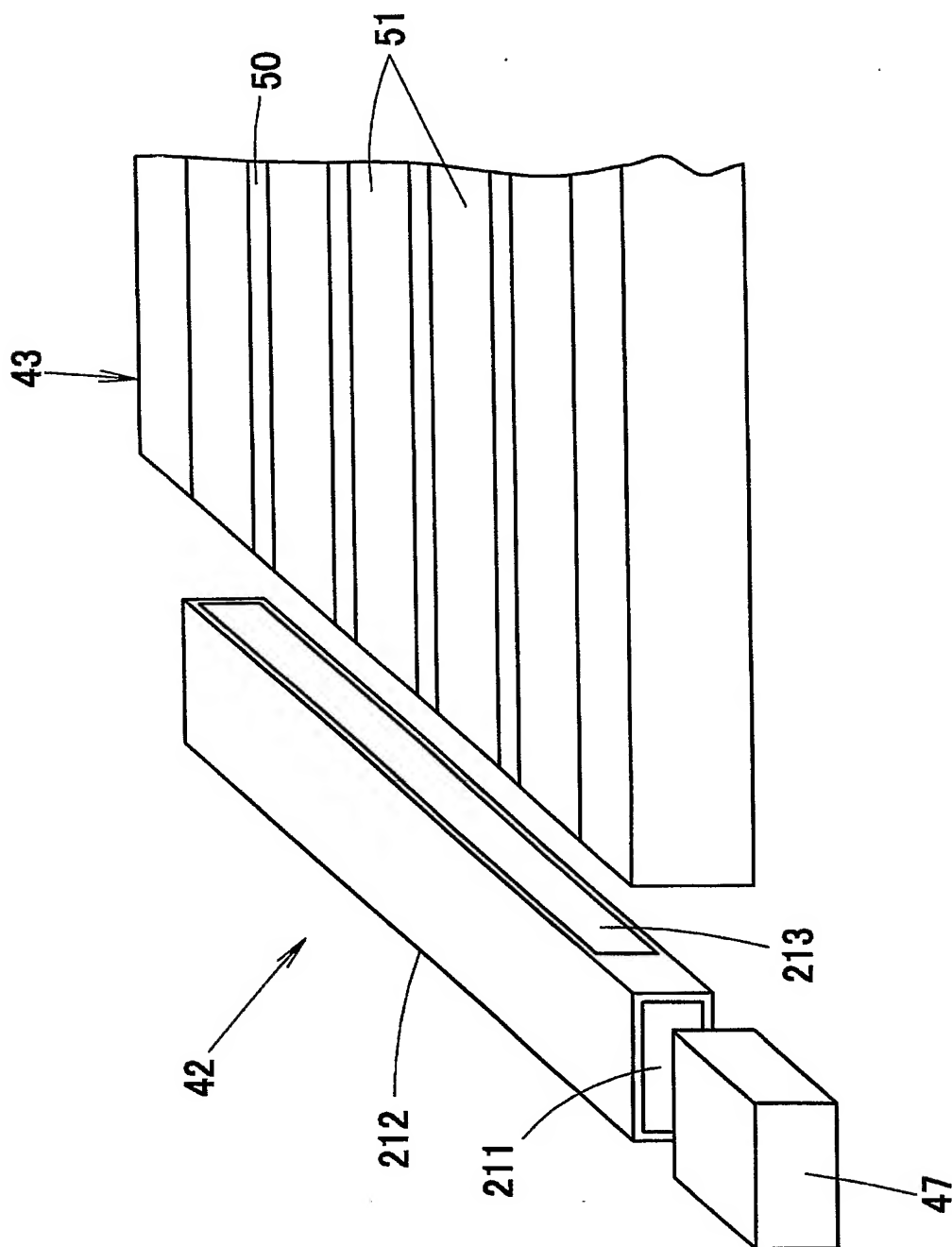
【図 45】



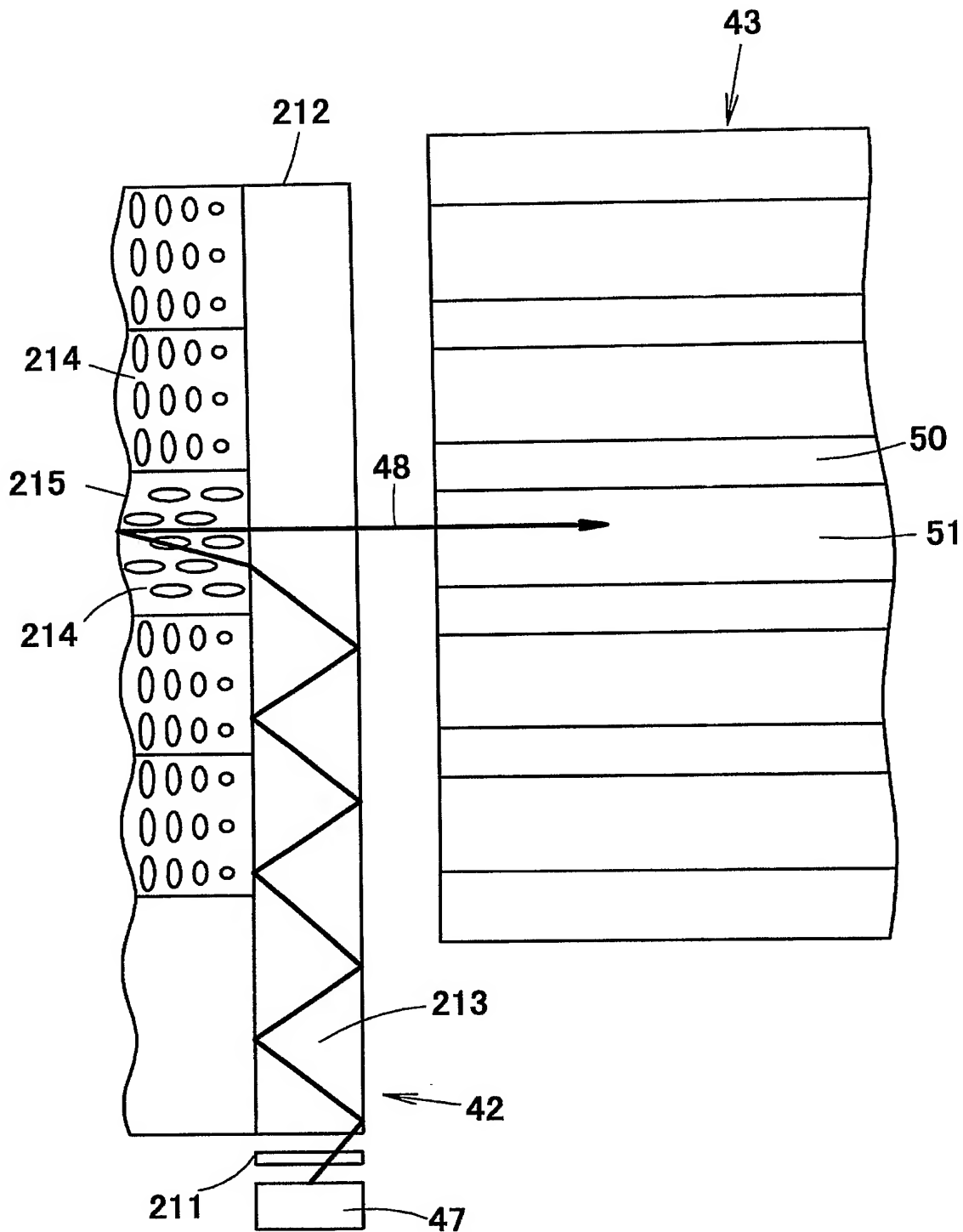
【図 46】



【図 47】



【図 48】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 表面プラズモン共鳴分析装置において、小型化、ローコスト化、ハイスループット化を実現する。

【解決手段】 複数本のコア 51 を有する導波路部 43 の両端に、各コア 51 端面と対向させるようにして発光素子 47 と受光素子 49 を配置する。導波路部 43 の上には、スイッチング部 44 を重ねる。スイッチング部 44 には、コア 51 を伝搬する光を透過させる状態と反射させる状態とに切替可能となったスイッチング窓 52 を縦横に配列し、各コア 51 の上面に沿ってスイッチング窓 52 を複数配列させる。スイッチング部 44 の上には、金属薄膜 61 が形成された溝 60 を複数有する検査基板 45 を配置し、溝 60 内で金属薄膜 61 の上に受容体 62 を固定する。各溝 60 内には、特異性のリガンドを含んだ被検体を流す。

【選択図】 図 4

特願 2 0 0 3 - 4 0 9 4 5 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 9 4 5]

1. 変更年月日

2 0 0 0 年 8 月 1 1 日

[変更理由]

住所変更

住 所

京都市下京区塩小路通堀川東入南不動堂町 8 0 1 番地

氏 名

オムロン株式会社